

1554

**DE BEHANDELING VAN  
HYPERTHYREOIDIE TENGEVOLGE  
VAN DE ZIEKTE VAN GRAVES  
IN HET BIJZONDER MET  
GEFRACTIONEERDE LAGE DOSES  
RADIOACTIEF JODIUM**

**J. A. M. J. WILS**

**DE BEHANDELING VAN HYPERTHYREOIDIE TENGEVOLGE  
VAN DE ZIEKTE VAN GRAVES IN HET BIJZONDER MET  
GEFRACTIONEERDE LAGE DOSES RADIOACTIEF JODIUM**

PROMOTOR:  
PROF. DR. C. L. H. MAJOOR

DE BEHANDELING VAN  
HYPERTHYREOIDIE TENGEVOLGE  
VAN DE ZIEKTE VAN GRAVES  
IN HET BIJZONDER MET  
GEFRACTIONEERDE LAGE DOSES  
RADIOACTIEF JODIUM

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN  
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE  
AAN DE KATHOLIEKE UNIVERSITEIT TE NIJMEGEN,  
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS  
MR. W. C. L. VAN DER GRINTEN,  
HOOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER RECHTSGELEERDHEID,  
VOLGENS BESLUIT VAN DE SENAAT  
IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN OP  
DONDERDAG 29 OKTOBER 1970  
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

JACQUES A. M. J. WILS

GEBOREN TE VENLO

1970

Centrale Drukkerij n.v., Nijmegen



Dit proefschrift werd bewerkt op de algemene polikliniek en de polikliniek voor endocrinologie van de universiteitskliniek voor inwendige ziekten, St. Radboud-ziekenhuis, Nijmegen, onder leiding van Dr. P. W. C. Kloppenborg.

*'The choice of appropriate therapy of Graves' disease remains a topic of spirited and even emotional debate'.*

DEGROOT, 1970

Iedereen die aan dit proefschrift heeft medegewerkt wil ik hartelijk dank zeggen.

Dr. J. Flendrig leverde een wezenlijke bijdrage door zijn initiatief om in het isotopen-laboratorium van de kliniek voor inwendige ziekten het onderzoek van de schildklierfunctie te beginnen. De analisten van dit isotopen-laboratorium met name mej. G. Essers en mevr. L. Kavelaars waren uiteraard onmisbaar.

Mej. A. van Deursen en mej. E. Hekking verichtten de vele PBI-bepalingen.

De hoofdverpleegster mej. T. Hoogenbosch en verscheidene andere verpleegsters en doktersassistenten van de polikliniek voor inwendige ziekten en enkele medewerkers van de staf inwendige ziekten stelden zich vrijwillig als proefpersoon voor schildklierfunctieonderzoek beschikbaar.

Een aantal collegae stuurden patiënten met hyperthyreoidie met het oog op ons onderzoek naar de polikliniek voor inwendige ziekten, met name E. Thielen, arts te Venlo, wil ik hiervoor danken.

Ook aan alle collegae van de kliniek voor inwendige ziekten, met name diegenen die onder leiding van Dr. A. van 't Laar op de polikliniek werkzaam waren, ben ik dank verschuldigd voor de optimale wijze waarop zij hun medewerking verleenden bij het onderzoek en de behandeling van patiënten met hyperthyreoidie.

Het manuscript werd getypt door mej. M. Tempelman, mej. J. Konings verzamelde de literatuur. Mej. V. van Boort was behulpzaam bij het opzoeken van de vele voor een groot gedeelte niet gecodeerde statussen.

De tekeningen werden vervaardigd door de heer W. Maas van de afdeling medische illustratie (hoofd: Chr. v. Huysen).

Drs. M. van 't Hof van het instituut voor wiskundige dienstverlening (hoofd: Drs. J. van Elteren) was behulpzaam bij de statistische bewerking van de resultaten.

# INHOUD

Inleiding	13
Hoofdstuk I: LITERATUUROVERZICHT VAN DE RESULTATEN VAN DE BELANGRIJKSTE WIJZEN VAN BEHANDELING VAN HYPERTHYREOIDIE TENGEVOLGE VAN DE ZIEKTE VAN GRAVES	14
§ 1. <i>Inleiding</i>	14
a. Enige kanttekeningen bij de pathogenese van de ziekte van Graves	14
b. Hyperthyreoidie tengevolge van een toxische schildkliernodus	19
c. Moet behalve de ziekte van Graves en de hyperthyreoidie tengevolge van een toxische schildkliernodus, het zogenaamde toxische multinodulaire struma als een derde vorm van hyperthyreoidie worden onderscheiden?	21
§ 2. <i>Literatuuroverzicht over de resultaten van chirurgische behandeling van de ziekte van Graves</i>	22
a. De recurrens paralyse	22
b. De hypoparathyreoidie	25
c. De hypothyreoidie	26
d. Het recidief van de hyperthyreoidie	28
e. Beschouwingen en conclusies	29
§ 3. <i>Literatuuroverzicht over de resultaten van behandeling van de ziekte van Graves met thyreostatica</i>	31
§ 4. <i>Literatuuroverzicht over de resultaten van behandeling van de ziekte van Graves met radioactief jodium</i>	34
a. Inleiding	34

b. Behandeling met $^{131}\text{J}$ in 'conventionele doses'	36
1. Inleiding	36
2. Factoren die de kans op hypothyreoidie na $^{131}\text{J}$ zouden kunnen beïnvloeden	37
i. De toegediende dosis	37
ii. Geslacht en leeftijd	42
iii. Voor- of nabehandeling met thyreostatica	42
3. De oorzaak van het myxoedeem na $^{131}\text{J}$	42
c. Behandeling met lagere doses $^{131}\text{J}$	45
d. De mogelijk carcinogene werking van de combinatie van $^{131}\text{J}$ en thyreostatica	50
§ 5. <i>Beschouwingen en conclusies</i>	51
 Hoofdstuk II: RESULTATEN VAN BEHANDELING MET THYREOSTATICA VAN PATIËNTEN MET DE ZIEKTE VAN GRAVES	
	53
§ 1. <i>Inleiding</i>	53
§ 2. <i>Patiënten en methoden</i>	53
§ 3. <i>Resultaten</i>	55
a. Resultaten van twee jaar behandeling met thyreostatica	55
b. Resultaten van herhaalde behandeling gedurende twee perioden van twee jaar	56
c. Resultaten van behandeling bij patiënten met een gerecidiveerde hyperthyreoidie na subtotale strumectomie	56
§ 4. <i>Factoren die de kans op remissie of recidief na behandeling zouden kunnen beïnvloeden</i>	57
a. Het geslacht	57
b. De leeftijd	57
c. De FBI-waarden	57
d. Het bloeduitstrijk-preparaat	58
e. De ernst van de oogverschijnselen	59
f. De grootte van de schildklier	60
§ 5. <i>Beschouwingen en conclusies</i>	60

Hoofdstuk III: RESULTATEN VAN SUBTOTALE STRUMECTOMIE BIJ PATIËNTEN MET DE ZIEKTE VAN GRAVES	63
§ 1. <i>Patiënten</i>	63
§ 2. <i>Resultaten</i>	64
a. De mortaliteit	64
b. Carcinoom in het resectiepreparaat	65
c. De recurrens paralyse	65
d. De hypoparathyreoidie	66
e. De hypothyreoidie	66
f. Het recidief van de hyperthyreoidie	67
§ 3. <i>Behandelingsresultaten van heroperatie van patiënten met een gerecidiveerde hyperthyreoidie na subtotale strumectomie</i>	67
§ 4. <i>Conclusies</i>	68
Hoofdstuk IV: LITERATUUROVERZICHT OVER DE TRIJODOTHYRONINE-SUPPRESSIE-PROEF	69
§ 1. <i>De diagnostische waarde van de trijodothyronine-suppressie-proef (T3-proef)</i>	69
a. De T3-proef bij de diagnostiek van onbehandelde hyperthyreoidie	69
b. Niet-suppressibele schildklierfunctie bij euthyreote patiënten	71
c. Schijnbaar niet-suppressibele schildklierfunctie	73
d. De T3-proef na behandeling van de ziekte van Graves met subtotale strumectomie of radioactief jodium	73
§ 2. <i>De prognostische waarde van de suppressie-proef na behandeling van de hyperthyreoidie</i>	74
a. De T3-proef na behandeling met thyreostatica	74
1. Inleiding	74
2. De opgegeven criteria voor een suppressibele schildklierfunctie aan het einde van een behandeling met	

thyreostatica en de correlatie met een duurzame re-	
missie	75
3. Beschouwingen	78
b. De T3-proef na behandeling met subtotale strumectomie	
of $^{131}\text{J}$	79
 Hoofdstuk V: DE TRIJODOTHYRONINE-SUPPRESSIE-	
PROEF: EEN PROSPECTIEF ONDERZOEK NAAR	
DE WAARDE ERVAN VOOR DE BEHANDELING	
VAN PATIËNTEN MET DE ZIEKTE VAN GRAVES	81
 § 1. <i>Inleiding</i>	81
 § 2. <i>Patiënten en methoden</i>	81
a. De onderzochte patiënten	81
b. De gebruikte methoden	82
1. Het onderzoek met $^{131}\text{J}$	82
i. Inleiding	82
ii. Eigen resultaten	84
2. De T3-suppressie-proef	89
i. De T3-suppressie-proef vóór behandeling met	
thyreostatica van patiënten met hyperthyreoidie	89
ii. De T3-suppressie-proef tijdens behandeling met	
thyreostatica van patiënten met hyperthyreoidie	91
3. De schildklier-scintigrafie	91
4. Het PBI	93
5. Het bepalen van de schildkliergrootte	93
6. Het behandelingsschema	94
 § 3. <i>Resultaten</i>	96
 § 4. <i>Beschouwingen en conclusies</i>	98
 Hoofdstuk VI: VOORLOPIGE RESULTATEN VAN DE BE-	
HANDELING VAN PATIËNTEN MET DE ZIEKTE	
VAN GRAVES MET $^{131}\text{J}$ IN GEFRATIONEERDE	
LAGE DOSES	101
 § 1. <i>Inleiding</i>	101

§ 2. <i>Patiënten en methoden</i>	101
§ 3. <i>Resultaten</i>	107
§ 4. <i>Beschouwingen en conclusies</i>	111
Samenvatting	117
Summary	120
Résumé	123
Literatuur	126



Een naonderzoek naar de resultaten van behandeling met thyreostatica van patiënten met hyperthyreoidie door de ziekte van Graves in de Nijmeegse universiteitskliniek voor inwendige ziekten over de periode van 1955 tot 1967, vormde de aanzet tot dit proefschrift. De resultaten van deze wijze van behandelen bleken, zoals reeds uit de literatuur naar voren gekomen was, ook in onze kliniek tegen te vallen. In de publicatie van ALEXANDER e.a. (1967) werd gewezen op de mogelijkheid door middel van de trijodothyronine-suppressie-test op een vroeg tijdstip tijdens de behandeling met thyreostatica de patiënten die wel op deze behandelingswijze reageerden te onderscheiden van hen die dit niet deden. Nadat de waarde van deze onderzoeksmethode bij een aantal van onze patiënten nagegaan was, hebben wij vervolgens de patiënten die niet op thyreostatica alléén reageerden, volgens een tevoren opgesteld schema tevens met één en zo nodig meer dan één lage dosis  $^{131}\text{J}$  behandeld. Deze behandelingswijze met gefractioneerde doses  $^{131}\text{J}$  werd gekozen op grond van de gegevens uit de publicaties van SMITH en WILSON (1967) en van HAGEN e.a. (1967). De bespreking van de resultaten van deze gecombineerde behandeling vormt het sluitstuk van dit proefschrift.

## LITERATUUROVERZICHT VAN DE RESULTATEN VAN DE BELANGRIJKSTE WIJZEN VAN BEHANDELING VAN HYPERTHYREOIDIE TENGEVOLGE VAN DE ZIEKTE VAN GRAVES

### § 1. INLEIDING

#### a. *Enige kanttekeningen bij de pathogenese van de ziekte van Graves*

In 1835 beschreef R. J. GRAVES naar aanleiding van drie patiënten een ziektebeeld waarvan de juiste oorzaak tot heden niet bekend is en over de behandeling waarvan de meningen nog steeds verdeeld zijn. De ziekte van Graves wordt gekarakteriseerd door overproductie van schildklierhormoon door de meestal vergrote schildklier en door ziekteverschijnselen aan de ogen (oftalmopathie). Het zeldzame pretibiale myxoedeem kan ook bij de karakteristieke verschijnselen worden gerekend. Slechts zelden zijn alle drie groepen van symptomen aanwezig. Voor de gedetailleerde klinische symptomatologie en de diagnostiek van de ziekte van Graves zij verwezen naar de handboeken (MEANS e.a. 1963; WILLIAMS 1968).

Opgemerkt dient te worden dat behalve de hierboven genoemde symptomen de meeste andere verschijnselen bij de ziekte van Graves een gevolg zijn van de verhoogde bloedspiegel van schildklierhormoon. Van enkele zeldzaam voorkomende verschijnselen wordt dit echter niet algemeen aangenomen. Deze verschijnselen zijn: haaruitval, toegenomen pigmentatie, onycholysis (loslaten van de nagels aan het distale einde met een onregelmatige grens tussen het vrije en het in het nagelbed gefixeerde deel: 'Plummer's nails'), naevi aranei ('spider naevi'), bursitis van de schouders, en 'thyroid acropachy' (trommelstokvingers en -tenen met röntgenologisch zichtbare proliferatie van de diafysen van

de falangen en andere distale pijpbeenderen) (ASTWOOD 1963; KINSELLA en BACK 1968). Ook zouden patiënten met de ziekte van Graves een bepaalde karakterstructuur bezitten, door ASTWOOD (1963) 'a pleasant disposition' genoemd.

Sinds de ontdekking van de zogenaamde Long Acting Thyroid Stimulator (LATS) door ADAMS en PURVES in 1956 heeft de mening veld gewonnen dat de directe oorzaak van het ziektebeeld niet in de schildklier is gelegen, maar dat het een stoornis van het gehele organisme betreft. De schildklier is het orgaan dat door deze algemene stoornis het meeste te lijden heeft. Zij wordt op pathologische wijze gestimuleerd zodat een overproductie van schildklierhormoon ontstaat: hyperthyreoïdie. De directe oorzaak van deze pathologische stimulatie is volgens de meeste onderzoekers LATS (zie o.a. ADAMS 1965). Enkele 'interested persons on a impromptu gathering' op de trappen van Church House te Londen bij gelegenheid van de 4e International Goitre Conference, spraken in 1960 af zich aan de naam LATS te houden (McKENZIE 1968a). De ontdekking dat LATS behoorde tot de 7S-IgG-globulinen (KRISSE e.a. 1964) maakte het waarschijnlijk dat LATS een antilichaam is. Zekerheid hieromtrent is er nog niet, aangezien niet bewezen is dat alle IgG-globulinen antilichamen zijn.

Het antigeen waartegen LATS gericht zou zijn is onbekend. BEALL en SOLOMON (1966) vonden dat incubatie van verschillende schildklierweefsel-fracties, voornamelijk microsomen-fracties, met een van patiënten afkomstig serum rijk aan LATS-activiteit, deze LATS-activiteit doet verdwijnen. Andere onderzoekers konden dit bevestigen (BENHAMOUGLYNN e.a. 1968). McKENZIE (1967a, 1968b) immuniseerde konijnen met een homogenaat van menselijk schildklierweefsel. De dieren ontwikkelden een schildklier-stimulerende stof die niet gelijk was aan thyreotroop hormoon (TSH), en die bij de proefdieren leidde tot een verhoogde  $^{131}\text{J}$ -opneming en een niet-suppressibele schildklierfunctie. Dat de proefdieren niet hyperthyreoot werden, werd verklaard doordat de titer van de experimenteel opgewekte schildklier-stimulerende stof niet hoog genoeg was, of doordat tegelijkertijd een thyroiditis ontstond, zodat de schildklier niet tot hyperfunctie in staat was. BEALL en SOLOMON (1968) vonden ook dat konijnen, geïmmuniseerd met menselijke schildklier-microsomen, in het serum een schildklier-stimulerende stof ontwikkelden, die waarschijnlijk een IgG-globuline en mogelijk gelijk aan

LATS was (SOLOMON en BEALL 1968). Deze waarnemingen zouden er dus voor pleiten dat de schildklier de bron van het antigeen zou zijn.

In overeenstemming hiermee waren de waarnemingen van WERNER e.a. (1967) en ZIEMKE e.a. (1968), die vonden dat na totale strumectomie bij patiënten met de ziekte van Graves de LATS-titer sterk daalde. VOLPE e.a. (1967) daarentegen zagen na totale ablatie van de schildklier door hoge doses  $^{131}\text{J}$  bij patiënten met een hoge titer LATS deze titer niet dalen, terwijl de titer van thyreoglobuline-antilichamen, die bij sommige patiënten eveneens hoog was, wel lager werd. Deze waarneming zou ervoor kunnen pleiten dat de antigene stimulus voor LATS niet alleen in de schildklier, maar eveneens op andere plaatsen in het organisme voorkomt, of dat LATS kan ontstaan zonder voorafgaande antigene stimulus. Opgemerkt dient wel te worden dat slechts bij 2 van de 13 patiënten van deze auteurs na de behandeling met 'ablative' doses  $^{131}\text{J}$  in het geheel geen schildklierweefsel meer aantoonbaar was. Dat LATS zou kunnen ontstaan zonder antigene stimulus, een toestand vergelijkbaar met een 'monoclonale gammopathie', lijkt overigens onwaarschijnlijk. KRISS (1968) toonde aan dat LATS, evenals de natuurlijk voorkomende 'polyclonale' IgG-globulinen, zowel kappa als lambda ketens bevat. GARRY en HALL (1970) vonden aanwijzingen dat het antigeen waartegen LATS gericht is een in de schildklier natuurlijk voorkomende mitose-remmende stof ('chalone') zou zijn. Een 'chalone' is een weefsel-specifieke mitose-remmende stof die de snelheid van de celdeling reguleert. Er zijn aanwijzingen dat dergelijke chaloneën in huid, lever, nier, granulocyten en long voorkomen, en hierin de mitose-snelheid reguleren. CHOPRA en SIMNETT (1970) beschreven stimulering van het aantal mitosen in de nier van amfibieën door een antiserum tegen nier-chaloneën. GARRY en HALL vonden dat LATS in vitro een stimulerend effect heeft op het aantal mitosen in schildklierweefsel. Zij suggereerden dat deze bevinding, gedaan in experimenten vergelijkbaar met die van CHOPRA en SIMNETT, zouden kunnen betekenen dat ook in de schildklier een chalone-systeem aanwezig is, waartegen LATS als antilichaam optreedt.

Er zijn aanwijzingen dat LATS wordt geproduceerd door de lymfocyten (MCKENZIE 1967b; MIYAI e.a. 1967). Deze laatste auteurs vonden LATS in de incubatievloeistof van een lymfocytencultuur van patiënten met de ziekte van Graves, nadat deze lymfocyten door toevoeging van

fytohemagglutinine specifiek waren gestimuleerd. FIELD e.a. (1970) vonden bij patiënten met de ziekte van Graves lymfocyten gesensibiliseerd tegen een 4S-eiwitfractie van een schildklier-homogenaat. In deze 4S-eiwitfractie zou zich volgens SMITH (1970) het LATS-antigeen bevinden. Echter ook bij normale personen vonden FIELD e.a., zij het in geringere mate, dergelijke gesensibiliseerde lymfocyten.

Een van de belangrijkste redenen waarom het absolute bewijs dat LATS de oorzaak is van de hyperthyreoidie nog niet is geleverd, is het feit dat LATS niet bij alle patiënten met de ziekte van Graves kan worden aangetoond. LIPMAN e.a. (1967) konden LATS met de biologische bepalingmethode van MCKENZIE (1958) aantonen bij 53% van 325 patiënten met de ziekte van Graves. Zij vonden een positieve correlatie tussen de aanwezigheid van LATS en het aantal aanwezige hoofdsymptomen: hyperthyreoidie, oftalmopathie en dermopathie. CARNEIRO e.a. (1966a) konden na IgG-concentratie-procedures LATS aantonen in sera die tevoren geen LATS-activiteit toonden. Zij stelden dat minstens 80% van de patiënten met de ziekte van Graves volgens de door hen aangegeven methode LATS-activiteit in hun serum hebben. BLUM e.a. (1967) vonden na concentratie van 7S-IgG-globulines over DEAE-sephadex, bij 90% van hun patiënten LATS-activiteit. Deze auteurs bepaalden LATS in vitro met een immunofluorescentie-techniek; op hun methode werd echter door BEALL e.a. (1969) critiek geuit.

CARNEIRO e.a. (1966b) vonden dat naarmate de schildklier groter was de LATS-titer in het algemeen hoger was. HOFFMAN en HETZEL (1966) vonden eveneens een positieve correlatie tussen de LATS-titer en de schildkliergrootte bij de ziekte van Graves.

Het is niet waarschijnlijk dat de oftalmopathie bij de ziekte van Graves rechtstreeks door LATS wordt veroorzaakt. Een aantal auteurs vonden geen correlatie tussen de aanwezigheid van LATS en van oftalmopathie (MAJOR en MUNRO 1962; BURKE 1967a; MCKENZIE en McCULLAGH 1968). LATS kon bij patiënten met progressieve exoftalmus vaak niet worden aangetoond (WERNER e.a. 1967; PEQUEGNAT e.a. 1967), hoewel HETZEL e.a. (1968) vonden dat bij patiënten bij wie de exoftalmus na behandeling van de hyperthyreoidie verergerde, de LATS-titer voor behandeling significant hoger was en na behandeling vaker steeg, dan bij patiënten bij die de exoftalmus niet toenam. De toename van de exoftalmus was ook duidelijk gecorreleerd met een

sterkere daling van het 'protein-bound-iodine' (PBI) door de behandeling van de hyperthyreoidie. HALL e.a. (1970) vonden slechts bij 2 van 26 patiënten met oftalmopathie die euthyreoot waren en ook anamnestic geen hyperthyreoidie hadden doorgemaakt, LATS; GHARIB en MAYBERRY (1970) konden slechts bij 7 van 34 van dergelijke patiënten met 'ophthalmic Graves' disease' LATS aantonen. SHILLINGLAW en UTIGER (1968) vonden, dat in tegenstelling tot een schildklier-homogenaat, een homogenaat van retro-orbitaal weefsel de biologische activiteit van LATS niet kon neutraliseren. Het is mogelijk dat de oftalmopathie veroorzaakt wordt door een factor uit de hypofyse, de zogenaamde Exoftalmos Producing Substance (EPS) (DER KINDEREN 1965). De relatie tussen deze EPS en LATS is geheel duister.

De oorzaak van de dermatopathie is eveneens onzeker. Deze afwijking wordt meestal gevonden bij patiënten met een zeer hoge titer LATS (KRISS e.a. 1964; PIMSTONE e.a. 1965; CARNEIRO e.a. 1966b), zodat een samenhang gesuggereerd wordt. Niet bij alle patiënten met pretibiaal myxoedeem is de LATS-titer echter hoog (CARNEIRO e.a. 1966b; BENOIT en GREENSPAN 1967). PIMSTONE e.a. (1965) vonden bij 3 patiënten met pretibiaal myxoedeem LATS in een homogenaat van biopsiemateriaal uit de aangetaste gebieden, BENOIT en GREENSPAN (1967) konden deze waarneming echter niet bevestigen. PINCHERA e.a. (1969) zagen bij 4 patiënten pretibiaal myxoedeem ontstaan respectievelijk verergeren na behandeling met  $^{131}\text{J}$ . Dit ging bij 3 patiënten gepaard met een tijdelijke stijging van LATS.

*Samenvattend* kan voorlopig gesteld worden dat LATS een IgG-globuline is met een schildklier-stimulerende werking dat specifiek is voor de ziekte van Graves. De meeste tot nu toe bekende gegevens pleiten ervoor dat het een antilichaam is. Indien men, steunend op deze feiten, de ziekte van Graves zou willen rangschikken onder de aandoeningen met een auto-immunologische genese, dan lijkt het niet zonder betekenis dat hyperthyreoidie nogal eens gecombineerd voorkomt met chronische thyroiditis, pernicioze anemie, ziekte van Addison en myasthenia gravis, ziekten waarbij ook antilichamen tegen eigen cel-elementen zijn waargenomen (ANDERSON e.a. 1964). De ziekte van Graves zou dan de enige van deze ziekten zijn waarbij de gevormde antilichamen de directe oorzaak van de ziekteverschijnselen zouden zijn.

Zolang echter een gevoelige en specifieke in vitro bepalings-techniek ontbreekt, is het absolute bewijs dat LATS de oorzaak is van de hyperthyreoidie nog niet geleverd (zie ook Editorial, Lancet 1970). Voor een uitvoeriger overzicht betreffende LATS en de pathogenese van de ziekte van Graves kan verwezen worden naar McKENZIE (1967a, b, 1968a) en BURKE (1968).

b. *Hyperthyreoidie tengevolge van een toxische schildkliernodus*

Hyperthyreoidie kan behalve door de ziekte van Graves ook worden veroorzaakt door lokale hyperplasie van een of meer gedeelten van de schildklier met een autonome functie, die niet meer gereguleerd worden door TSH. Door de overproduktie van schildklierhormoon wordt de TSH-secretie geremd, waardoor het overige, normale, schildklierweefsel inactief wordt. Naar analogie van bijnier- en bijschildklieradenomen spreekt men wel van toxische schildklieradenomen, hoewel bij pathologisch-anatomisch onderzoek meestal min of meer afgekapselde gebieden met micro- en macrofolliculaire hyperplasie en zelden echte adenomen met regelmatige celrangschikking worden gevonden. De beschrijvende term toxische nodus verdient daarom ons inziens de voorkeur. Een dergelijk autonoom functionerend gebied is bij fysisch onderzoek meestal als een solitaire nodus palpabel.

Bij de differentiële diagnostiek van hyperthyreoidie tengevolge van de ziekte van Graves en hyperthyreoidie tengevolge van een of meer autonome schildkliernodi is de scintigrafie van de schildklier van groot belang. Bij dit onderzoek wordt de verdeling van een toegediend radioactief isotoop over de schildklier fotografisch weergegeven. Bij de ziekte van Graves wordt al het aanwezige functionerende schildklierweefsel gestimuleerd, zodat op het schildklier-scintigram het toegediende isotoop over de gehele schildklier wordt verdeeld. Bij hyperthyreoidie tengevolge van een of meer autonome schildkliernodi wordt het toegediende isotoop uitsluitend in deze nodi opgenomen, terwijl de rest van het schildklierweefsel — door het ontbreken van TSH-stimulatie — geen activiteit toont. Door toediening van TSH kan men dit gesupprimeerde weefsel weer zichtbaar maken op het scintigram. Bij de ziekte van Graves is de schildklier meestal symmetrisch diffuus vergroot, soms echter kan door asymmetrie de indruk van het bestaan van een of meer nodi gewekt

worden. Ook wanneer afzonderlijke nodi gevoeld worden kunnen dergelijke patiënten met een nodeus struma toch lijden aan de ziekte van Graves. Op het schildklier-scintigram is de activiteit dan over de gehele schildklier verdeeld, de uitwendig palpabele nodi nemen zelfs dikwijls minder isotoop op dan het tussenliggende normale weefsel. Na toediening van TSH verandert het beeld niet duidelijk. Fig. 1 toont schematisch de verschillen bij schildklier-scintigrafie en palpatie tussen de ziekte van Graves en hyperthyreoidie tengevolge van één of meer dan één toxische nodus.

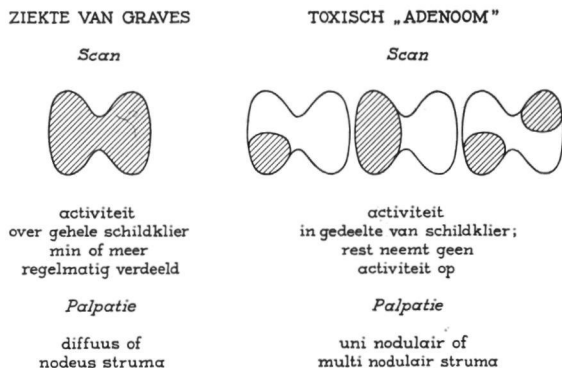


Fig. 1. Schematische voorstelling van de verschillen bij schildklier-scintigrafie en palpatie tussen de ziekte van Graves en het toxische 'adenoom'.

Over het natuurlijke beloop van de autonoom functionerende schildkliernodus zijn in de literatuur weinig gegevens te vinden. Hoe deze nodi ontstaan is onbekend. Pas wanneer ze een bepaalde grootte bereiken — in het algemeen meer dan 1 cm in doorsnede — worden ze bij schildklier-scintigrafie zichtbaar als een zogenaamde warme nodus, dat wil zeggen als een gebied dat meer isotoop opneemt dan de rest van het schildklierweefsel. Door toediening van schildklierhormoon kan het normale schildklierweefsel onderdrukt worden, terwijl de nodus zichtbaar blijft. Waarschijnlijk kan een warme nodus door voortgaande groei in een toxische nodus overgaan (DEMEESTER-MIRKINE en ERMANS 1967).



- c. *Moet behalve de ziekte van Graves en de hyperthyreoidie tengevolge van een toxische schildkliernodus, het zogenaamde toxische multinodulaire struma als een derde vorm van hyperthyreoidie worden onderscheiden?*

Nu onderscheiden sommige auteurs (o.a. MILLER e.a. 1964; INGBAR en WOEBER 1968) het 'toxische multinodulaire struma' als een aparte derde vorm van hyperthyreoidie naast de ziekte van Graves en het toxische 'adenoom'. Bij deze patiënten zouden in de schildklier meerdere kleine gebieden met autonome functie voorkomen en op het scintigram van een dergelijke schildklier zou het toegediende isotoop onregelmatig verdeeld zijn. Andere onderzoekers (o.a. SAVOIE 1961; SKILLERN e.a. 1962; ADAMS 1965; MCKENZIE 1966; HORST e.a. 1967; SELBY en MCCLELLAN 1968; STUDER e.a. 1969) achten het echter niet zinvol het toxische multinodulaire struma als een apart ziektebeeld te onderscheiden. Omdat de resultaten van schildklier-scintigrafie, eventueel aangevuld met onderzoek na TSH-stimulering, het eigenlijk altijd mogelijk maken bij patiënten met een multinodulair struma te onderscheiden tussen diffuse, van TSH onafhankelijke activiteit, en de aanwezigheid van een of meer actieve nodi met suppressie van het overige schildklierweefsel, hebben ook wij van het onderkennen van het toxische multinodulaire struma als derde vorm van hyperthyreoidie afgezien. Als men nu naast de benaming 'ziekte van Graves' die van 'ziekte van Plummer' wil behouden — PLUMMER (1913, 1928) was de eerste die onderscheid maakte tussen het toxische diffuse struma met exoftalmus en het toxische nodeuze struma zonder exoftalmus — zou de naam 'ziekte van Plummer' alleen patiënten met één of meer toxische nodi moeten aanduiden.

Een duidelijk onderscheid tussen de twee vormen van hyperthyreoidie heeft onmiskenbare therapeutische consequenties. Het is daarom ook van belang bij de beoordeling van in de literatuur opgegeven behandelingsresultaten van hyperthyreoidie. Toch wordt dit onderscheid door vele auteurs onvoldoende in acht genomen. Bij de bespreking van de behandelingsresultaten zal hier nader op worden ingegaan.

Alle huidige behandelingsmethoden van hyperthyreoidie door de ziekte van Graves zijn er op gericht de productie van schildklierhormoon te verhinderen, hetzij door chemische blokkade van de schildklier door

thyreostatica, hetzij door vermindering van de hoeveelheid functionerend schildklierweefsel door operatie of radioactief jodium. Zolang de oorzaak van de ziekte echter niet bekend is, ontbreekt ook de ideale therapie, die er immers op gericht moet zijn deze oorzaak weg te nemen. Bij hyperthyreoidie tengevolge van één of meer dan één toxische nodus kan men het autonome hyperactieve weefsel of door operatie verwijderen of door radioactief jodium uitschakelen en dus wel een etiologische behandeling instellen. De behandelingsresultaten van de toxische schildkliernodus vallen buiten het kader van dit onderzoek. Een literatuuroverzicht is elders verschenen (WILS en KLOPPENBORG 1970a).

## § 2 LITERATUUROVERZICHT OVER DE RESULTATEN VAN CHIRURGISCHE BEHANDELING VAN DE ZIEKTE VAN GRAVES

Van de 3 huidige behandelingsmethoden is de chirurgische de oudste. Zij dateert reeds van het einde van de vorige eeuw. Sinds de invoering door PLUMMER van de preoperatieve jodiumbehandeling in 1923 is de gevaarlijkste postoperatieve complicatie, de thyreotoxische storm, praktisch verdwenen. De invoering van de thyreostatica, waardoor de patiënt preoperatief euthyreoot kan worden, heeft het operatie-risico mogelijk nog kleiner gemaakt. Geheel zeker is dit overigens niet, immers BEARS en SAKULSKY (1968), die bij 377 patiënten geen mortaliteit zagen, behandelden hun patiënten preoperatief alleen met jodium, dus zonder thyreostatica. De wenselijkheid om preoperatief een euthyreoidie door thyreostatica te bewerkstelligen wordt overigens wel algemeen aanvaard. Over de frekwentie van de postoperatieve complicaties zijn de meningen in de literatuur nogal verdeeld. Dit is niet verwonderlijk, aangezien deze voor een deel afhangen van de chirurgische techniek en ervaring, anderdeels van de samenstelling van de patiëntengroep en de selectie van patiënten voor operatie. Tabel I geeft een overzicht van gegevens uit een aantal publicaties. Enkele van de belangrijkste complicaties van chirurgische behandeling verdienen een korte bespreking.

### a. *De recurrens paralyse*

HERSHMAN (1966) geeft een uitvoerig overzicht van de literatuur tot 1964, het opgegeven percentage postoperatieve permanente recurrens

Tabel 1: RESULTATEN VAN CHIRURGISCHE BEHANDELING VAN HYPERTHYREOIDIE

<i>Auteur(s)</i>	<i>Aantal patiënten</i>		<i>Nacontrole</i>	<i>Recurrens</i>	<i>Permanente</i>	<i>Hypo-</i>	<i>Recidief</i>
	geopereerd	nagecontro- leerd	(jaren)	(%)	Hypopara- Thyreoidie (%)	thyreoidie (%)	(%)
HFRSHMAN (1966) overzicht 8 auteurs 1947-1964				0—4.4	0—3.6	4—29,7	0.6—8.5
GOULD e.a. (1965) Washington	1000 ( 138 hyperthyreoidie)	—	—	0.2	0.6	—	—
CASWELL e.a. (1966) Philadelphia	217	—	—	0.5	0	4	3
NOFAL e.a. (1966) Ann Arbor	121	121	1—16	—	—	28 na 10 j. 43	—
IRVINE en STEWART (1967) Edinburgh	243	164	min. 1	—	—	8	—
ROY e.a. (1967) Glasgow	88	84	2—9	1.2	0	5	11
MC NEIL en THOMPSON (1968) Glasgow	172	123	min. 5 gem. 9	5.6	2.4	6.5	11
BEARS en SAKULSKY (1968) Rochester	359	355	min. 5	0.6	0.3	43	3.3
V. D. GRIENT (1969) Groningen	57	46	1—7	5	0	26	5
HEDLEY e.a. (1970) Dundee	254	179	2—21 gem. 9	—	—	36 *	4 *

— : Niet door de auteurs opgegeven.

\* Berekend op 146 patiënten, door hetzelfde chirurgische team geopereerd.

paralyse bij de verschillende auteurs varieerde van 0 tot 4,4%. Volgens PAINTER (1960), geciteerd door HERSHMAN, klaagde zelfs 30% van de patiënten na de strumectomie over een veranderde stem. Dit criterium is echter moeilijk objectiveerbaar. GOULD e.a. (1965) gaven bij 1000 schildklieroperaties, waarvan 138 wegens hyperthyreoidie, voor de recurrens paralyse een frekwentie op van 0,2%. CASWELL e.a. (1966) vonden in hun serie van 217 patiënten, die geopereerd werden wegens hyperthyreoidie, slechts bij één patiënt een permanente recurrens paralyse. Volgens PLESTED en POLLOCK (1966) kan in het algemeen gesteld worden dat de frekwentie van permanente recurrens paralyse na strumectomie varieert van 1 tot 3%, als men alle strumectomieën tesamen beschouwt. ROY e.a. (1967) vermeldde dat één van hun 84 patiënten na subtotale strumectomie wegens hyperthyreoidie een permanente recurrens paralyse had. BEARS en SAKULSKY (1968) uit de Mayo Clinics die een grote groep van 355 patiënten minimaal 5 jaar controleerden, gaven een frekwentie van 0,6% op. MCNEILL en THOMSON (1968) vonden bij 123 patiënten een frekwentie van 5,6%. VAN DER GRIENT (1969) vermeldde in zijn proefschrift dat 3 van 46 patiënten die door hem werden onderzocht een permanente recurrens paralyse hadden. RUTTEN e.a. (1970) vonden bij 11 van 117 patiënten bij wie de recurrens tijdens operatie niet werd geïdentificeerd een permanente paralyse. Bij 95 andere patiënten werd de zenuw tijdens de operatie wel vrijgelegd. Van deze groep kreeg slechts 1 patiënt een permanente recurrens paralyse. Ook andere chirurgen wijzen op het nut van identificatie van de zenuw tijdens de operatie (WADE 1965).

Bij patiënten met een recidief na strumectomie die opnieuw geopereerd worden ligt de frekwentie waarschijnlijk aanzienlijk hoger, hoewel exacte gegevens in de literatuur hieromtrent schaars zijn. BEARS en SAKULSKY (1968) gaven op dat 1 van 18 patiënten na heroperatie een permanente recurrens paralyse had.

*Samenvattend* lijkt de kans op permanente recurrens paralyse bij een goede chirurgische techniek en goede voorbereiding van de patiënt niet veel groter dan 1 à 2%.

## b. *De hypoparathyreoidie*

In het door HERSHMAN (1966) gegeven overzicht varieerde de frequentie van permanente postoperatieve hypoparathyreoidie van 0 tot 3,6%. GOULD e.a. (1965) gaven een frequentie op van 0,6%. CASWELL e.a. (1966) zagen geen enkele permanente hypoparathyreoidie, evenmin als ROY e.a. (1967). BEARS en SAKULSKY (1968) vonden een frequentie van 0,3%, na heroperatie ontstond echter bij 3 van 18 patiënten een permanente hypoparathyreoidie. Bij de patiënten van McNEILL en THOMSON (1968) was de frequentie 2,4%.

In tegenspraak met deze door chirurgen opgegeven percentages staan de onderzoeken van DAVIS e.a. (1961) uit de groep van FOURMAN, die door middel van de zogenaamde natrium-fytaat test een latente hypoparathyreoidie aantoonde bij 24% van een ongeselecteerde groep patiënten na subtotale strumectomie. Door orale toediening van natrium-fytaat wordt de resorptie van calcium in de darm geremd. Indien het calcium in het plasma na natrium-fytaat toediening daalde beneden 8,5 mg% spraken genoemde auteurs van hypoparathyreoidie. In 1963 stelden JONES en FOURMAN bij 28% van 46 patiënten een latente hypoparathyreoidie vast door middel van de zogenaamde EDTA-test. Als het plasma-calcium 24 uur na een infuus met edetinezuur (70 mg per kg lichaamsgewicht) lager dan 8,5 mg% was, werd van (latente) hypoparathyreoidie gesproken. WADE e.a. (1965) — wederom uit dezelfde groep van onderzoekers — vonden dat het percentage patiënten met latente hypoparathyreoidie afnam tot 4% wanneer bij operatie de arteria thyroidea inferior werd afgebonden, waardoor minder bloedstelping door ligatie van kleinere vaten nodig was. Zij menen dat een zogenaamde tijdelijke hypoparathyreoidie na operatie (laag plasma-calcium en klinische verschijnselen van tetanie) zelden herstelt. Deze patiënten hielden meestal een gestoorde EDTA-test.

ROSE (1963) kon niet bevestigen dat na subtotale strumectomie een hoog percentage patiënten een gestoorde natrium-fytaat test zou hebben. Andere auteurs (STOWERS e.a. 1967; BILLIS e.a. 1967) twijfelen aan de klinische betekenis van de zogenaamde latente hypoparathyreoidie. Vele patiënten, vaak vrouwen in de menopauze, hebben vage klachten na subtotale strumectomie en het lijkt allerm minst zeker, dat een door een positieve EDTA-test waarschijnlijk gemaakte latente hypoparathyreoidie

ook de oorzaak van deze klachten is. FOURMAN (1967) vermeldde een significante verbetering van de klachten van patiënten met latente hypoparathyreoidie door orale toediening van calcium-citraat. ROSE (1963), STOWERS e.a. (1967) en BILLIS e.a. (1967) verkregen echter met dit middel geen verbetering. Voor een uitvoerige literatuurlijst en discussie over het probleem van de latente hypoparathyreoidie zij verwezen naar FOURMAN (1967).

*Samenvattend* kan na subtotale thyroidectomie de frekwentie van de permanente hypoparathyreoidie -- waarvoor substitutie therapie noodzakelijk blijkt -- uit literatuurgegevens geschat worden op ongeveer 2%. Wel is er een groter aantal patiënten met voorbijgaande postoperatieve hypocalciemie. De klinische betekenis van de zogenaamde latente hypoparathyreoidie is vooralsnog onduidelijk.

### *c. De hypothyreoidie*

In het door HERSHMAN (1966) gegeven overzicht varieerde de frekwentie van hypothyreoidie tussen 4 en 29,7%. Op te merken valt dat het hoogste percentage (29,7%) werd gevonden bij patiënten bij wie de nacontrole door een internist geschiedde. CASWELL e.a. (1966) gaven op dat slechts 4% van hun patiënten een postoperatief myxoedeem kreeg. Hierbij dient opgemerkt te worden dat van hun 217 patiënten 149 een diffuus en 68 een nodeus struma hadden. Bij patiënten met een nodeus struma, bij wie op de schildklier-scintigrafie een hyperfunctionerende nodus met suppressie van de rest van de schildklier aangetoond was, werd volstaan met extirpatie van de nodus. De kans op postoperatief myxoedeem bij dergelijke patiënten is uitermate gering (HORST e.a. 1967). Doordat de frekwentie van hypothyreoidie toch over de gehele groep patiënten werd berekend, zal het percentage voor patiënten met de ziekte van Graves waarschijnlijk iets hoger zijn geweest. Deze chirurgen gaven bovendien niet op hoeveel jaren zij hun patiënten controleerden. GREEN en WILSON (1964), ook geciteerd door HERSHMAN (1966), waren de eersten die aantoonde dat postoperatief myxoedeem niet alleen kort na de operatie optreedt, maar dat de frekwentie bovendien jaarlijks met een zeker percentage toeneemt. NOFAL en BEIERWALTES (1966) stelden bij 25% van hun patiënten een hypo-

thyreoidie vast een jaar na de operatie; het cumulatieve percentage na 10 jaar was echter 43%. IRVINE en STEWART (1967) vonden bij hun patiënten minimaal 1 jaar na de operatie bij 8%, ROY e.a. (1967) na minimaal 2 jaar controle bij 5% en McNEILL en THOMSON (1968) na minimaal 5 jaar bij 6,5% een hypothyreoidie. BEARS en SAKULSKY (1968) kwamen bij hun patiënten tot het zeer hoge percentage postoperatief myxoedeem van 43. VAN DER GRIENT (1969) vond 1-7 jaar na de operatie een frekwentie van 26%. HEDLEY e.a. (1970) vonden eveneens een hoog percentage postoperatieve hypothyreoidie: 36%. Deze auteurs wezen tevens op de moeilijkheid om de resultaten van een retrospectieve analyse juist te interpreteren, aangezien 20% van hun patiënten niet meer opgespoord konden worden. Zij suggereerden dat patiënten met een myxoedeem ertoe zullen neigen om niet op een oproep tot onderzoek in te gaan. Van de 53 patiënten die hypothyreooot waren bleken slechts 26% adequaat behandeld te worden en 48% inadequaat; 13% had de hun voorgeschreven thyroxine-medicatie gestopt en bij 13% werd de hypothyreoidie pas ontdekt bij het naonderzoek. Bij het merendeel van de patiënten was de hypothyreoidie direct na de operatie ontstaan. Opgemerkt dient wel te worden dat sommige patiënten die door de auteurs hypothyreooot geacht werden geen klachten hadden, terwijl objectieve klinische tekenen van hypothyreoidie bij hen ontbraken.

De pathogenese van het postoperatieve myxoedeem is onzeker. TAYLOR en PAINTER (1962) konden in de gemiddelde geschatte hoeveelheid in situ gelaten schildklierweefsel geen verschil aantonen tussen 37 patiënten die na subtotale strumectomie euthyreoot bleven en 4 patiënten die hypothyreooot werden. Een van deze 4 patiënten was echter tevoren met  $^{131}\text{J}$  behandeld. Er zijn aanwijzingen dat immunologische factoren een rol spelen. GREEN en WILSON (1964) vonden dat de kans op hypothyreoidie groter was wanneer bij pathologisch-anatomisch onderzoek van het verwijderde schildklierweefsel duidelijke tekenen van thyroiditis (lymfocyttaire infiltraties) aanwezig waren. Ook bleek een positieve correlatie te bestaan tussen de aanwezigheid van schildklier-antilichamen en tekenen van thyroiditis. Bij patiënten met postoperatief myxoedeem bleken bij een groter percentage schildklier-antilichamen voor te komen dan bij patiënten die euthyreoot waren gebleven. IRVINE en STEWART (1967) vonden prospectief een positieve correlatie tussen

de aanwezigheid van een hoge titer schildklier-antilichamen en de kans op postoperatief myxoedeem. De correlatie was het duidelijkst tussen het optreden van postoperatief myxoedeem en positieve complement-bindings-reacties, waarmee antilichamen tegen schildklier-cytoplasma worden aangetoond. Ook tussen de aanwezigheid van schildklier-antistoffen en tekenen van thyroiditis bij pathologisch-anatomisch onderzoek werd door deze onderzoekers een correlatie gevonden. ROY e.a. (1967) zagen eveneens in het verwijderde schildklierweefsel van alle patiënten die hypothyreoot werden tekenen van thyroiditis. Dit in tegenstelling tot de patiënten die euthyreoot bleven, bij wie deze pathologisch-anatomische bevinding slechts in ongeveer 15% van de gevallen voorkwam.

*Samenvattend* tonen de door verschillende auteurs opgegeven frequenties van postoperatief myxoedeem een zeer grote spreiding, zodat een enigszins nauwkeurige schatting van de kans op hypothyreoidie na subtotale strumectomie moeilijk is. Indien men afgaande op de in tabel I vermelde gegevens van de series van patiënten bij wie de nacontrole voldoende was, een ruwe schatting zou maken, zou de kans op postoperatief myxoedeem wel op minstens 20% gesteld moeten worden. De gegevens van NOFAL e.a. (1966) en HEDLEY e.a. (1970) wijzen er op dat postoperatief myxoedeem het frekwentst direct na de operatie optreedt. Daarna moet met een geringe jaarlijkse toename rekening worden gehouden.

#### d. *Het recidief van de hyperthyreoidie*

De door HERSHMAN (1966) opgegeven frequentie van recidieven na subtotale strumectomie varieerde van 0,6 tot 8,5%. CASWELL e.a. (1966) vonden 3%. Recidieven kwamen echter alleen voor bij patiënten met een diffuus struma. Berekend over deze groep patiënten alleen was het percentage ongeveer 5%. ROY e.a. (1967) vonden dat 11% van hun patiënten een recidief kregen; hetzelfde percentage werd gevonden door McNEILL en THOMSON (1968). BEARS en SAKULSKY (1968) en HEDLEY e.a. (1970) gaven een percentage van 3,3 respectievelijk 4 op. Zoals reeds vermeld vonden deze auteurs echter bij hun patiënten het hoogste percentage postoperatief myxoedeem. Ook een recidief kan vele jaren na de operatie optreden. McNEILL en THOMSON vonden 1 jaar na de



operatie een recidief-frekwentie van 0,8%, na 5 jaar was het percentage 4,6 en na gemiddeld 9 jaar 11,4. Het langste interval tussen operatie en recidief was 13 jaar.

Bij patiënten met een gerecidiveerde hyperthyreoidie na subtotale strumectomie is het recidief-percentage na een tweede subtotale strumectomie hoog. McLARTY e.a. (1970) vonden dat van 9 patiënten met een recidief na subtotale strumectomie allen na heroperatie opnieuw een recidief kregen. Een patiënt werd voor de derde maal geopereerd, waarna opnieuw een recidief ontstond. HEDLEY e.a. (1970) vonden dat bij 5 van 6 patiënten die opnieuw geopereerd werden wegens een gerecidiveerde hyperthyreoidie, de ziekte na de tweede operatie opnieuw recidiveerde.

*Samenvattend* moet de kans op een postoperatief recidief op ongeveer 8% geschat worden. Als het percentage van recidieven hoog ligt lijkt dat van myxoedeem laag, en omgekeerd. Vermoedelijk is de grootte van de schildklierrest die de chirurg meent te moeten achterlaten de oorzaak van dergelijke verschillen in resultaten.

Bij patiënten met een gerecidiveerde hyperthyreoidie die opnieuw geopereerd worden ligt het recidief-percentage waarschijnlijk veel hoger.

#### *e. Beschouwingen en conclusies*

Bij het beoordelen van de resultaten van chirurgische behandeling dient men zich een aantal feiten te realiseren:

a. De bereikte resultaten zullen voor een deel afhangen van de chirurgische techniek en ervaring. Met name geldt dit voor de directe complicaties als recurrens paralyse en permanente hypoparathyreoidie. Mogelijk zijn het al of niet opzoeken van de nervus recurrens en het al of niet ligheren van de arteria thyroideae inferior belangrijk bij het voorkomen van deze verwikkelingen.

b. De meeste auteurs maken geen onderscheid tussen de ziekte van Graves en hyperthyreoidie tengevolge van één of meer toxische nodi. Bij deze laatste vorm van hyperthyreoidie zullen de directe complicaties gering zijn, indien men zich beperkt tot een extirpatie van de nodus of een hemistrumectomie. De kans op hypothyreoidie of recidief zal eveneens aanzienlijk minder zijn.

Tabel II LITERATUURGEGEVENS OVER HET REMISSIE PERCENTAGE NA  
BEHANDELING VAN HYPERTHYREOIDIE MET THYREOSTATICA

<i>Auteur(s)</i>	<i>Aantal patienten behandeld met thyreostatica, en nagecontro- leerd</i>	<i>Duur van nacontrole</i>	<i>Opgegeven remissie- percentages</i>	<i>Aantal patienten met nacontrole gedurende mi- nimaal 2 jaar</i>	<i>Berekend remissie- percentage na maximaal 2 jaar behandeling en minimaal 2 jaar nacontrole</i>
SOLOMON e a (1953)	101	min 4 jaar	55	101	55
ASPENSTROM (1953)	118	min 1 jaar	76 { 55 compleet 21 incompleet	81	65 { 47 compleet 18 incompleet
GOODWIN e a (1954)	94	min 3 mnd	41	81	32
HERNBERG en LAMBERG (1957)	81	niet opgegeven	25		
TROTTER (1961)	157	min 10 jaar	36	157	31
WILLCOX (1962)	152	min 1 jaar	72	136	68
REVENO en ROSENBAUM (1964)	167	min 4 jaar	57	167	42
HERSHMAN e a (1966)	126	min 6 jaar	54	126	46
IRVINE (1967)	36	max 1 jaar	47		

c. In vele gepubliceerde series, vooral van chirurgische zijde, is de duur van de nacontrole onvoldoende.

d. In vele retrospectieve analyses is een gedeelte der patiënten niet nagecontroleerd. Het is waarschijnlijk niet juist om de resultaten bij de nagecontroleerde patiënten op de gehele groep geopereerde patiënten van toepassing te verklaren.

Alle complicaties na subtotale strumectomie wegens de ziekte van Graves in aanmerking nemend zou men, afgaande op de literatuur, kunnen stellen dat ongeveer 75% van de geopereerde patiënten bij optimale chirurgie 1 jaar na de operatie euthyreoot zonder manifeste complicaties kan zijn. Een klein aantal van hen zal na deze periode nog een hypothyreoidie of een recidief krijgen.

De operatie-mortaliteit is bij patiënten zonder algemene contra-indicaties tegen chirurgische ingrepen en anesthesie praktisch nihil. Het ongemak dat een operatieve ingreep voor de patiënten meebrengt en het zichtbaar blijvende litteken dat vooral door jonge vrouwen als hinderlijk ervaren kan worden, zijn als argumenten tegen operatie moeilijk in getallen uit te drukken. De meeste patiënten zullen echter, voor de keuze geplaatst tussen operatie en een andere behandelingswijze, voor deze laatste kiezen.

### § 3. LITERATUUROVERZICHT OVER DE RESULTATEN VAN BEHANDELING VAN DE ZIEKTE VAN GRAVES MET THYREOSTATICA

De behandeling met thiouracil-derivaten werd door Astwood (1944) ingevoerd. De voordelen zijn duidelijk: de symptomen van hyperthyreoidie verdwijnen snel, terwijl mutilerende ingrepen aan de schildklier niet nodig zijn. Bijwerkingen treden zelden op en de enige gevaarlijke complicatie is agranulocytose. De kans hierop is uiterst gering en wordt voor methimazol op 0,1 (INGBAR en WOEBER 1968) tot 0,3% (RICHARDS 1968) geschat. Bovendien is deze complicatie waarschijnlijk afhankelijk van de toegediende dosis; zij wordt vooral gezien bij een dosering van 40 mg of meer per dag (CHEYALLEY e.a. 1954). Bijna altijd treedt herstel op na stoppen van de behandeling. Het feit dat de laatste jaren in de literatuur geen gevallen van fatale agranulocytose door deze thyreostatica meer gemeld zijn, wijst misschien op het zeldzaam voorkomen van deze complicatie.

Het aantal patiënten dat na een behandeling met thyreostatica in remissie blijft wordt in de literatuur zeer wisselend opgegeven. Tabel II verstrekt gegevens over een aantal gepubliceerde series van patiënten. Naast de door de auteurs opgegeven remissie-percentages zijn de remissie-percentages vermeld die door ons zijn berekend voor die patiënten die na maximaal 2 jaar behandeling minimaal 2 jaar waren nagecontroleerd. De dan toch nog resterende sterke variatie van de remissie-percentages is niet met zekerheid te verklaren, maar berust mogelijk op verschillen in de selectie van de patiënten die met thyreostatica werden behandeld.

Het grootste deel van de recidieven treedt op binnen een half jaar na het beëindigen van de behandeling (SOIOMON e.a. 1953; HERSHMAN e.a. 1966). Eigenlijk kan men in deze gevallen niet van een recidief spreken, aangezien het ziekteproces bij het stoppen van de thyreostatische behandeling stellig niet in een echte remissie verkeerde. Een van de oorzaken van een schijnbare, kortdurende, remissie kan zijn, dat de langdurige behandeling met thyreostatica een depletie van organisch gebonden jodium in de schildklier heeft veroorzaakt (WAYNE e.a. 1964). Na het beëindigen van de behandeling heeft ook de hyperfunctionerende schildklier enige tijd nodig om weer een normale voorraad jodium op te bouwen, en pas daarna kan weer een overmaat schildklierhormoon worden geproduceerd. Klinisch blijft dan na het stoppen van de thyreostatische behandeling enige tijd een euthyreoidie bestaan, zonder dat van een echte remissie sprake is.

Wanneer de schildklier aan het einde van de behandeling duidelijk kleiner is dan bij de aanvang van de thyreostatische therapie, pleit dit gegeven voor het bestaan van een echte remissie (HERSHMAN 1966).

Het zou van groot belang zijn, indien van tevoren of op een eerder tijdstip tijdens de behandeling bepaald zou kunnen worden welke patiënten na behandeling met thyreostatica blijvend in remissie zullen blijven. In de hoofdstukken II, IV en V zal op dit aspect nader worden ingegaan.

Men kan zich moeilijk voorstellen dat thyreostatica de eigenlijke oorzaak van de hyperthyreoidie zouden beïnvloeden. De patiënten die na een behandelingskuur in remissie zijn, zouden misschien ook zonder therapie genezen kunnen zijn. Tijdens de periode dat het ziekteproces bij hen actief was, zijn zij door de thyreostatica slechts vrij van klachten

gehouden. In dit verband is vermeldenswaard dat uit oudere literatuur zou blijken dat ongeveer 25% van de patiënten met een hyperthyreoïdie zonder behandeling spontaan in remissie kwam (MEANS e.a. 1964; WILSON 1967a). Als argument voor een rechtstreekse beïnvloeding van het ziekteproces door thyreostatica zou men wel kunnen aanvoeren dat soms na een zeer korte behandelingsduur reeds een blijvende remissie intreedt. Bovendien vonden PINCHERA e.a. (1969) dat de LATS-titers tijdens behandeling met thyreostatica daalden. Deze laatste bevinding hoeft echter nog geen rechtstreeks effect van thyreostatica op de productie van LATS te betekenen. Een mogelijke verklaring zou zijn dat de vermindering van de hoeveelheid circulerend schildklierhormoon de productie van LATS doet afnemen. Toch kan niet worden uitgesloten dat thyreostatica rechtstreeks de LATS-productie remmen, bijvoorbeeld door vermindering van de hoeveelheid beschikbaar schildklier-antigeen.

Over de resultaten van behandeling met thyreostatica van patiënten met een recidief van hyperthyreoïdie na een eerste behandelingskuur met deze geneesmiddelen zijn in de literatuur weinig gegevens te vinden. SOLOMON e.a. (1953) gaven 33 patiënten met een recidief van hyperthyreoïdie na medicamenteuze behandeling een tweede kuur. Twaalf van hen kwamen alsnog in remissie. REVENO en ROSENBAUM (1964) vermeldden dat 18 patiënten met een recidief na medicamenteuze behandeling in remissie kwamen na een tweede kuur. Deze auteurs vermeldden echter niet bij hoeveel patiënten een tweede kuur faalde. HERSHMAN e.a. (1966) verkregen bij 12 van 28 patiënten met een recidief alsnog een remissie na een tweede kuur, McLARTY e.a. (1969a) daarentegen slechts bij 5 van 22 patiënten.

Ook over de resultaten van behandeling met thyreostatica bij patiënten met een recidief van hyperthyreoïdie na subtotale strumectomie zijn weinig gegevens bekend. REVENO en ROSENBAUM (1964) vermeldden een blijvende remissie bij 13 van 18 patiënten met een recidief na strumectomie. McLARTY e.a. (1969b) vonden echter dat van 20 patiënten met een recidief na subtotale strumectomie, die met thyreostatica werden behandeld, 18 recidiveerden na het beëindigen van de behandeling.

*Samenvattend* is de kans op een blijvende remissie na behandeling met thyreostatica van de ziekte van Graves moeilijk te schatten, doch

afgaande op de gepubliceerde gegevens lijkt het waarschijnlijk dat meer dan 50% van de patiënten na 2 jaar behandeling met thyreostatica zal recidiveren wanneer de behandeling gestopt wordt. De resultaten van behandeling van patiënten met een recidief van hyperthyreoidie zijn waarschijnlijk nog slechter.

#### § 4. LITERATUUROVERZICHT OVER DE RESULTATEN VAN BEHANDELING VAN DE ZIEKTE VAN GRAVES MET RADIOACTIEF JODIUM

##### a. *Inleiding*

De behandeling met radioactief jodium werd in 1942 door HERTZ e.a. ingevoerd. Men hoopte met deze wijze van behandeling eenzelfde effect te verkrijgen als met subtotale strumectomy, zonder het ongemak en de complicaties van een operatie.

Het theoretische bezwaar dat radioactief jodium de kans op het krijgen van schildkliercarcinoom zou kunnen vergroten, is tot heden, na meer dan 25 jaar ervaring, wel ongegrond gebleken. Dat de latente periode langer dan 25 jaar zou zijn is immers onwaarschijnlijk, als men bedenkt dat de tijd waarin papillaire schildkliercarcinomen bij kinderen die een halsbestraling hebben gehad kunnen ontstaan, korter is dan 10 jaar. Wel zijn sporadisch gevallen van schildkliercarcinoom na behandeling met radioactief jodium gemeld (STALLURT e.a. 1966; BURKE e.a. 1967), echter ook bij de tevoren onbehandelde ziekte van Graves wordt soms bij operatie een carcinoom in het geresecteerde schildklierweefsel gevonden (zie ook hoofdstuk III).

Ook de frekwentie van leukemie blijkt bij met  $^{131}\text{J}$  behandelde patiënten niet te zijn toegenomen (POCHIN 1960). In verband hiermee is het vermeldenswaard dat SAENGER e.a. (1968) bij patiënten met hyperthyreoidie, onafhankelijk van de behandelingswijze, een significant hogere kans op leukemie dan bij de normale populatie konden aantonen.

Wat eventuele genetische schade betreft, is 25 jaar ervaring te gering om met zekerheid het risico hiervan te bepalen. EINHORN e.a. (1967) meenden, afgaande op de literatuur, dat de gemiddelde stralingsdosis die de gonaden ontvangen tijdens behandeling met  $^{131}\text{J}$ , 0,4 rad/mC  $^{131}\text{J}$  bedraagt. De stralingsdosis die de frekwentie van spontane muta-

ties verhoogt, wordt geschat op 30 rads \* (Second report U.N. Scientific Committee on the effects of atomic radiation 1962). Volgens BERCY (1957) is de straling die de ovaria ontvangen bij behandeling met 10 mC  $^{131}\text{J}$ , 1,64 rad, hetgeen volgens deze auteur minder dan de helft is van de straling die de ovaria ontvangen tijdens radiologisch onderzoek van de tractus digestivus. Volgens LARSSON (1958) is de stralingsdosis die de gonaden ontvangen door behandeling van hyperthyreoidie met een gebruikelijke dosis  $^{131}\text{J}$  ongeveer het dubbele van die welke ontvangen wordt tijdens een intraveneus pyelogram. WEIJER (1964) bepaalde de gonaden-dosis in vivo bij 71 vrouwen, bij wie om verschillende redenen de ovaria verwijderd werden, nadat tevoren 50-200  $\mu\text{C}$   $^{131}\text{J}$  was toegedicnd. Twee van de 71 vrouwen waren hypothyreoot, terwijl 3 patiënten schildklierhormoon gebruikten. De auteur berekende dat de gemiddelde  $\beta$ -stralingsdosis die de ovaria ontvingen 0,11 rad per mC  $^{131}\text{J}$  bedroeg, met een spreidingsbreedte van 0,03-0,24 rad/mC. HAGEN (1968) schatte de gonaden-dosis bij toediening van 3 à 4 mC  $^{131}\text{J}$  lager dan die welke ontvangen wordt bij een eenmalig röntgenologisch onderzoek van de tractus digestivus.

Bovengenoemde gegevens wijzen er wel op dat de kans op eventuele genetische schade door behandeling van hyperthyreoidie met radioactief jodium zeer klein moet worden geacht.

In de eerste jaren waarin behandeling met  $^{131}\text{J}$  werd toegepast, werden door de meeste onderzoekers bij voorkeur slechts patiënten boven 40 jaar met radioactief jodium behandeld. Bij jongere patiënten werd in het algemeen deze therapie slechts toegepast wanneer er contra-indicaties waren tegen operatie of wanneer het een recidiverende hyperthyreoidie betrof. Naarmate de vrees voor een mogelijk carcinogene werking van  $^{131}\text{J}$  echter afnam, werd de leeftijdsgrens door vele auteurs verlaten. Van de patiënten van SHELINE en MILLER (1958) waren 44% jonger dan 40 jaar, van de patiënten van DUNN en CHAPMAN (1964) 28%. STARR e.a. (1964) behandelden 73 kinderen met een hyperthyreoidie in leeftijd variërend tussen 1 en 18 jaar met  $^{131}\text{J}$ . Bij 36 patiënten was de nacontrole 8 tot 13 jaar, bij de overigen 7 jaar of minder. Bij geen enkele patiënt werd schildkliercarcinoom of enig teken van genetische schade vastgesteld. Groei en ontwikkeling waren bij allen

\* rad = maat voor hoeveelheid geabsorbeerde energie. 1 rad = 100 ergs/g.

normaal, 20 patiënten kregen na de behandeling in totaal 32 normale kinderen. Ook SAXENA e.a. (1964), KOGUT e.a. (1965), en CRILE en SCHUMACHER (1965) hebben kinderen met  $^{131}\text{J}$  behandeld. HAYLES e.a. (1967) adviseerden toch nog meer 'long-term results' af te wachten alvorens kinderen met ongecompliceerde ziekte van Graves met  $^{131}\text{J}$  te behandelen. HAGEN (1968) daarentegen stelde ten aanzien van dit probleem dat 'radioiodine should always be considered as a means of therapy in these patients, because it provides a good rate of remission in the absence of reported mortality'.

## b. *Behandeling met $^{131}\text{J}$ in 'conventionele' doses*

### 1. Inleiding

Toediening van radioactief jodium is een effectieve wijze om hyperthyreoidie te behandelen; 50-70% der patiënten is na één dosis euthyreoot (CASSIDY en ASTWOOD 1959; NORAL e.a. 1966). Door toediening van een tweede of derde dosis is het aantal patiënten dat 1 jaar na de eerste dosis nog hyperthyreoot is minimaal. Patiënten die niet op  $^{131}\text{J}$  reageren komen niet of uiterst zelden voor (CASSIDY en ASTWOOD 1959; SILVER 1962a). Wanneer door behandeling met  $^{131}\text{J}$  eenmaal een euthyreoidie is ingetreden, is de kans op recidiveren van de hyperthyreoidie zeer gering. De kans hierop wordt in de literatuur vrijwel eenstemmig geringer dan 1% geacht (BELING en EINIORN 1961). De enige tot op heden bekende complicatie van behandeling met  $^{131}\text{J}$  is het posttherapeutische myxoedeem. Aanvankelijk werd de kans hierop vrij gering geacht en in de meeste publikaties tot 1961 werd de frekwentie hiervan op 10 à 20% geschat. Naarmate de duur van de nacontrole echter toenam, bleek dat myxoedeem niet alleen korte tijd na de therapeutische dosis optrad, maar ook vele jaren later kon ontstaan.

Tabel III geeft een overzicht van de voornaamste publikaties over de resultaten van de behandeling met  $^{131}\text{J}$ . De wijze waarop de dosis wordt berekend verschilt sterk in deze series. Sommige auteurs berekenen de dosis naar het geschatte gewicht van de schildklier en geven dus een aantal  $\mu\text{C}$  per gram geschat schildklierweefsel. Andere nemen ook de grootte van de opneming van het isotoop door de schildklier in aanmerking en geven als dosis een aantal  $\mu\text{C}$  dat per gram schildklier-



Tabel III: LITERATUUROVERZICHT OVER DE RESULTATEN VAN BEHANDELING MET <sup>131</sup>J VAN PATIËNTEN MET HYPERTHYREOIDIE

Auteur(s)	Jaar	Aantal patiënten	Nacontrole (jaren)	Aard struma	Wijze van berekening van de dosis	Gemiddelde eerste dosis (spreidingsbreedte)	Gemiddelde totale dosis (spreidingsbreedte)	Hypothyreoidie (%)	
BALLS e.a. Philadelphia	1955	180	1—5	123 diffuus 15 nodeus 42 recidief na strumectomie	arbitrair	7,5 mC (6-10)		21 7 14	} totaal 18
BEIERWALTES en JOHNSON Ann Arbor	1956	330	1—7	248 niet nodeus 82 nodeus	aantal µC/g	10 mC (4-25) 12 mC (4—45)	17 mC >17 mC	20 10	
CASSIDY en ASTWOOD Boston	1959	200	1—7			6,7 mC (2—32)	12 mC (2—146)		14 van 90 patiënten met langste observatieduur
SHELINE en MILLER San Francisco	1959	431	0—12	324 diffuus 29 nodeus 78 recidief na strumectomie	aantal µC/g	120 µC/g 360 µC/g 120 µC/g	7,3 mC (1,9—44,2) 18,4 mC (2,8—65,5) 5,6 mC (1,7—22,5)	17 0 22	} totaal 17
SEGAL e.a. New York	1961	1395	1—8	872 diffuus † 97 uninodulair 216 multinodulair 38 substernaal	aantal µC/g opgenomen	diffuus: 100 µC/g opg. nodeus: 120 µC/g opg.	8,1 mC (2—30)	7 11 8 0	
BELING en EINHORN Stockholm	1961	791	2—8 (gem. 4)	298 geen palpabele schildklier 218 diffuus struma 167 klein nodeus struma 108 groot nodeus struma	aantal rads (6000-10000)	4,1 mC (1—10) 6,2 mC (1,5—30) 7,9 mC (1,5—30) 30,8 mC (6—105)			8 van patiënten met > 5 j. observatie
GREEN en WILSON Sheffield	1964	904	1—12 (gem. 4 à 5)		aantal rads (7000)				20 cumulatief na 10 j.
DUNN en CHAPMAN Boston	1964	1391		969 diffuus † 109 nodeus	aantal µC/g	160 µC/g 201 µC/g	8,5 mC	33 7	} totaal 26 cumulatief na 10 j.
McGIRR e.a. Glasgow	1964	908	1,5—5	260 diffuus † 398 nodeus	arbitrair	10,6 mC (5—20)	12,1 mC 17,4 mC (5—165)		
CASSIDY * Boston	1964	507	1—7			7,2 mC			26,5 cumulatief na 7 j.
KLEIN Dusseldorf	1965	320	0—2		arbitrair	4 mC (2—10)	± 8 mC (2—38)		0
FRIDRICH en WALSER Basel	1965	85	3—10	31 diffuus 45 nodeus 9 onduidelijk	rads	(5—12,5 mC)	(5—14 mC)		1
NOFAL e.a. ** Ann Arbor	1966	848	1—16	569 diffuus 57 niet palpabel 77 sol. nodus 145 multinodulair	aantal µC/g (185)	11 mC (<6—>13)	18 mC (<10—>100)	54 61 49 36 41	} totaal 51 cumulatief na 10 j.
GREIG e.a. Glasgow	1966	242	2—8						
TUBIANA e.a. Parijs	1966	297	8—10		aantal µC/g opgenomen	100 µC/g (<70—>120)			cumulatief na 10 j.
FRANCKE en ROBERT Rotterdam	1968	55	1—10	16 diffuus 34 nodeus 5 recidief na strumectomie	arbitrair	10 mC (8—16)	13,4 mC (8—24) 16,1 mC (8—40) 15,2 mC (8—20)	19 0 0	} totaal 5
REINWEIN e.a. *** Dusseldorf	1968	310	2—11	61 geen struma 237 struma	arbitrair		5,4 mC (7,1—12,9 mC)		
V. D. GRIENT Groningen	1969	208	0,5—7			8 mC (4—16)	(4—58 mC)		25

\* Vergelijk met publicatie van dezelfde auteurs uit 1959.  
\*\* Vergelijk met publicatie van dezelfde groep onderzoekers uit 1956.  
\*\*\* Vergelijk met publicatie van dezelfde groep onderzoekers uit 1965.

† Aard struma niet van alle patiënten bekend.

weefsel wordt opgenomen. Ook wordt wel een vast aantal rads gegeven, waarbij naast het geschatte gewicht van de schildklier en de opneming van het isotoop rekening wordt gehouden met de biologische halfwaardetijd van  $^{131}\text{J}$  in de schildklier. Ook zijn er auteurs die arbitrair een bepaald aantal mC  $^{131}\text{J}$  toedienen. Door deze verschillen in wijze van dosisberekening lopen de gemiddeld toegediende hoeveelheden  $^{131}\text{J}$  in de gepubliceerde series nogal uiteen.

De behandelingsresultaten van auteurs die zorgvuldig berekende doses (aantal rads) toedienen zijn overigens niet beter dan die van onderzoekers die arbitrair een aantal mC  $^{131}\text{J}$  toedienen (ASTWOOD 1963). Uit de tabel blijkt dat naarmate de duur van de controle in de individuele series toeneemt ook het percentage patiënten met myxoedeem hoger wordt. De meeste auteurs berekenden aanvankelijk het percentage hypothyreoidie op hun totale aantal patiënten, waarvan het grootste deel echter maar korte tijd was gecontroleerd. CASSIDY en ASTWOOD deelden in 1959 reeds mee dat van hun patiënten met de langste controle 26% een hypothyreoidie hadden. Ook SEGAI e.a. (1961) konden dit bevestigen. Zij vonden bij 18% van hun patiënten die langer dan 5 jaar waren gecontroleerd een hypothyreoidie. BELING en EINHORN (1961) waren de eersten die in hun serie patiënten duidelijk aantoonde dat jaarlijks een bepaald percentage van de patiënten die aan het begin van dat jaar euthyreoot waren een hypothyreoidie kregen. Deze jaarlijkse toename bedroeg bij hun patiënten 2 à 3%. Na 7 jaar waren 26,5% van hun patiënten hypothyreoot. De meeste latere auteurs konden deze waarneming bevestigen.

## 2. Factoren die de kans op hypothyreoidie na $^{131}\text{J}$ zouden kunnen beïnvloeden

In de literatuur zijn een aantal factoren genoemd die de kans op hypothyreoidie na  $^{131}\text{J}$  zouden kunnen beïnvloeden.

### i. De toegediende dosis

De myxoedeem-frekwentie is waarschijnlijk gedeeltelijk afhankelijk van de gemiddelde toegediende dosis  $^{131}\text{J}$ . Uit tabel III blijkt dat het hoogste percentage myxoedeem werd gevonden door NORAL e.a. (1966). Deze auteurs dienden ook de gemiddeld hoogste dosis  $^{131}\text{J}$  toe. In hun

materiaal was het totale percentage myxoedem 51, van de patiënten die 10 jaar waren nagecontroleerd bedroeg het percentage hypothyreoïdie zelfs 70. Uitgaande van deze waarneming zou men moeten verwachten dat uiteindelijk nagenoeg alle met  $^{131}\text{J}$  behandelde patiënten hypothyreoöt zullen worden. Andere auteurs (DUNN en CHAPMAN 1964; GREEN en WILSON 1964; TUBIANA e.a. 1966) vonden na 10 jaar observatie echter een ongeveer half zo hoog percentage hypothyreoïdie. Deze auteurs dienden in het algemeen beduidend lagere doses  $^{131}\text{J}$  toe.

Relatief lage doses werden ook gebruikt door enkele duitse en zwitserse auteurs, die opvallend goede resultaten meldden (KLEIN 1963; FRIDRICH en WALSER 1965; REINWEIN e.a. 1968. Zie tabel III). KLEIN (1963) diende als eerste dosis gemiddeld 4 mC  $^{131}\text{J}$  toe. Drienvertig procent van zijn patiënten werd hierop euthyreoot. Bij de overige patiënten werd na maximaal 3 maanden een nieuwe dosis  $^{131}\text{J}$  toegediend die nooit hoger was dan de eerste toegediende dosis. Zonodig werd op dezelfde wijze een derde dosis toegediend. Slechts 28 patiënten hadden meer dan 3 doses  $^{131}\text{J}$  nodig, het maximaal aantal toegediende doses bedroeg 6. Slechts 13% van de patiënten gebruikte gedurende 4-6 weken tevens thyreostatica. Alle 320 patiënten waren na gemiddeld 7 maanden euthyreoot. Als criterium voor euthyreoidie werd meestal alleen op de klinische indruk afgegaan, FBT of grondstofwisseling werden slechts indien nodig bepaald. Gedurende de korte nacontrole van 0-2 jaar werd geen enkele patiënt hypothyreoöt. De auteur schreef zijn goede resultaten toe aan het fractioneren van de therapeutische doses en de 'besondere Art der Dosisauswahl'. Met dit laatste bedoelde de auteur het op empirische gronden bepalen van de toe te dienen dosis. In een latere publicatie werden de resultaten na langere controle (2-11 jaar) van dezelfde groep patiënten medegedeeld (REINWEIN e.a. 1968). Van 310 patiënten waren slechts 7 patiënten (2%) hypothyreoöt geworden, terwijl 9 patiënten (3%) na 2 tot 6 jaar een recidief gekregen hadden. Twee van deze 9 patiënten hadden zich voortijdig aan de behandeling met  $^{131}\text{J}$  onttrokken. Uit de door de auteurs verstrekte gegevens blijkt dat een andere patiënt inmiddels overleden was aan een thyreotoxische crisis. Van de 7 hypothyreote patiënten was bij 2 patiënten na de behandeling met  $^{131}\text{J}$  nog een subtotale strumectomie verricht. De reden hiervoor werd niet vermeld. De auteurs handhaafden hun conclusie dat hun goede resultaten een gevolg waren van het gebruik van relatief

lage doses  $^{131}\text{J}$  en de gefractioneerde wijze van toediening hiervan FRIDRICH en WALSER (1965) behandelden 130 patiënten met hyperthyreoidie met  $^{131}\text{J}$ , 85 van hen konden zij 3 tot 10 jaar vervolgen. Van deze 85 patiënten werd slechts 1 patiënt hypothyreoot. Zij schreven hun goede resultaten toe aan het feit dat zij aan patiënten bij wie de effectieve halfwaardetijd van  $^{131}\text{J}$  in de schildklier zeer kort was (1 à 2 dagen; normaal ongeveer 6 dagen), toch een lage eerste dosis  $^{131}\text{J}$  gaven, en zo nodig later een tweede of derde dosis toedienden. Dit was bij 35% van alle patiënten en bij 62% van de patiënten bij wie de effectieve halfwaardetijd zeer kort was, nodig. Ook deze auteurs meenden dat deze wijze van behandelen (gefractioneerd, d.w.z. zo nodig meer dan éénmaal toedienen van  $^{131}\text{J}$ ), naast de relatief lage doses, wezenlijk tot hun goede resultaten had bijgedragen. Ook van franse zijde (REBOUÏ e.a. 1969) werd er nog onlangs op gewezen dat behandeling met gefractioneerde lage doses  $^{131}\text{J}$  te verkiezen is boven toediening van een enkele hogere dosis.

Sommige auteurs (o.a. CASSIDY en ASTWOOD 1959) vonden echter tussen de groep patiënten die euthyreoot werd en die welke een hypothyreoidie ontwikkelde, geen verschil in de gemiddeld toegediende dosis  $^{131}\text{J}$ . Zij concludeerden hieruit dat de kans op myxoedeem niet afhangt van de gegeven hoeveelheid  $^{131}\text{J}$ . Indien in een bepaalde serie patiënten geen duidelijk onderscheid wordt gemaakt tussen patiënten met een nodeus en met een diffuus struma, mag deze conclusie ons inziens echter niet getrokken worden. Auteurs die deze onderscheiding wel maakten vonden dat patiënten met een bij palpatie als nodeus te herkennen struma gemiddeld een hogere dosis  $^{131}\text{J}$  nodig hadden om euthyreoot te worden, terwijl de kans op myxoedeem in deze groep juist geringer was dan bij patiënten met een diffuus struma (BEIERWALTES en JOHNSON 1956, SHIFLINE en MILLER 1959; DUNN en CHAPMAN 1964; NOFAL e.a. 1966). De verklaring hiervoor is waarschijnlijk het feit dat een aantal patiënten met een palpatoir nodeus struma in feite één of meer dan één toxische nodus hebben. Bij deze patiënten is de kans op posttherapeutisch myxoedeem gering (HORST e.a. 1967). Bijna geen der in tabel III vermelde auteurs maakte door middel van schildklier-scintigrafie bij patiënten met een nodeus struma een scherp onderscheid tussen één of meer toxische schildkliernodi en de ziekte van Graves. Wanneer dit onderscheid niet gemaakt wordt zullen bij de patiënten die

euthyreoot blijven relatief velen een nodeus struma hebben. Het zijn echter juist deze patiënten die een gemiddeld hogere dosis  $^{131}\text{J}$  toegediend kregen. Hierdoor zou men kunnen verklaren dat sommige auteurs geen correlatie vonden tussen de toegediende dosis  $^{131}\text{J}$  en de frekwentie van myxoedeem.

In tegenstelling tot de hierboven genoemde auteurs vonden SEGAL e.a. (1961) en BELING en EINHORN (1961) geen verschil in de frekwentie van myxoedeem tussen patiënten met een diffuus en met een nodeus struma. De onderscheiding nodeus en diffuus berust echter in deze studies voor een belangrijk deel op persoonlijke interpretatie. Een duidelijk vergrote schildklier, zeker van patiënten boven de 40 jaar, voelt vaak gelobuleerd aan en wordt veelal als nodeus beschreven (WILSON 1967b). Het is mogelijk dat veel patiënten met de ziekte van Graves door bovengenoemde auteurs geacht werden een nodeus struma te hebben, waardoor het verschil in myxoedeem-frekwentie tussen patiënten met nodeus en diffuus struma minder duidelijk zou worden. Met andere woorden: het gevonden resultaat zal voor een belangrijk gedeelte afhangen van het in feite aanwezige percentage patiënten met één of meer toxische nodi in de groep met nodeus struma.

Een tweede reden waarom soms geen correlatie tussen de gemiddelde totaal toegediende dosis en de frekwentie van myxoedeem gevonden werd, kan men afleiden uit de waarneming dat bij patiënten die meer dan een dosis  $^{131}\text{J}$  nodig hebben om euthyreoot te worden, minder myxoedeem voorkomt dan bij patiënten die slechts één dosis toegediend kregen (CASSIDY en ASTWOOD 1959; SHIFFINE en MILLER 1959; SEFAL e.a. 1961; BELING en EINHORN 1961). Met andere woorden: de meeste patiënten die een myxoedeem krijgen, krijgen dit na de eerste dosis. Deze stelling wordt fraai geïllustreerd door fig. 2 die aan het werk van BELING en EINHORN werd ontleend. De groep patiënten die meer dan één dosis nodig hebben, maakt de gemiddelde totaal toegediende dosis in de groep die euthyreoot blijft dus hoog. Deze waarneming wijst reeds op de individueel sterk wisselende gevoeligheid voor straling. De patiënten die op de eerste dosis weinig reageren zijn kennelijk weinig gevoelig. Bij hen is de kans op myxoedeem na de volgende doses blijkbaar ook geringer.

Deze individueel wisselende gevoeligheid is een belangrijke factor die het onmogelijk maakt het uiteindelijke effect van een bepaalde dosis bij

een bepaalde patiënt met zekerheid te voorspellen. De kans op hypothyreoidie wordt echter groter naarmate men de aanvangsdosis bij iedere patiënt zodanig berekent dat de ontvangen straling, dus het aantal rads, hoger ligt. Dit blijkt ook uit de door vele auteurs vermelde waarneming dat hypothyreoidie vooral optreedt bij patiënten

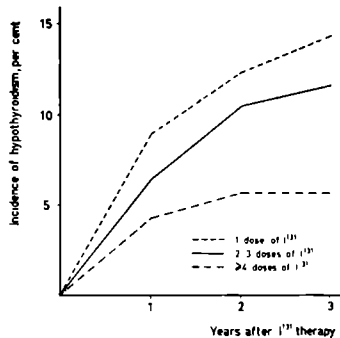


Fig. 2. Relatie tussen de frekwentie van myxoedeem en het aantal toegediende doses  $^{131}\text{J}$ . (Met toestemming van de auteurs en de uitgevers ontleend aan BELING en EINHORN, *Acta Radiol.* 56, 275, 1961).

zonder of met geringe schildkliervergroting (SHELIN en MILLER 1959; SEGAL e.a. 1961; BELING en EINHORN 1961; GREEN en WILSON 1964; DUNN en CHAPMAN 1964; NOFAL e.a. 1966). Dit wordt door allen toegeschreven aan overschatting van het gewicht van de schildklier. Om dezelfde reden wordt ook bij patiënten met een recidief na subtotale strumectomie een hoog percentage myxoedeem gevonden (DUNN en CHAPMAN 1964; NOFAL e.a. 1966). Deze overschatting van het schildkliergewicht leidt ertoe dat in feite een groter aantal rads wordt toegediend dan berekend was.

TUBIANA e.a. (1966) vonden wel een positieve relatie tussen het aantal  $\mu\text{C}$  dat per gram schildklierweefsel was toegediend en de frekwentie van myxoedeem. Wanneer meer dan 120  $\mu\text{C}$  per gram was toegediend, hetgeen vooral bij een kleine schildklier door overschatting van het gewicht was voorgekomen, was de frekwentie van myxoedeem hoog. AL-HINDAWI en WILSON (1965) vonden op grond van experimentele gegevens bij ratten eveneens dat de kans op hypothyreoidie van de hoeveelheid toegediend  $^{131}\text{J}$  afhangt.

## ii. Geslacht en leeftijd

Geslacht en leeftijd zijn waarschijnlijk geen factoren die de kans op hypothyreoidie beïnvloeden. Alleen BELING en EINHORN (1961) vonden bij jongere patiënten een hoger percentage myxoedeem, hetgeen zij toeschreven aan een grotere gevoeligheid van de schildklier op jongere leeftijd. GREEN en WILSON (1964) vonden juist bij oudere patiënten een hoger percentage, hetgeen zij echter verklaarden doordat de jongere patiënten in hun serie gemiddeld een grotere schildklier hadden. Alle andere in tabel III genoemde auteurs vonden geen verschillen tussen de bestudeerde leeftijdsgroepen.

## iii. Voor- of nabehandeling met thyreostatica

CASSIDY en ASTWOOD (1964) vonden dat het percentage myxoedeem bij patiënten die na de behandeling met  $^{131}\text{J}$  tijdelijk thyreostatica kregen geringer was. SEGAL e.a. (1961) en DUNN en CHAPMAN (1964) vonden dat ook voorbehandeling met thyreostatica de kans op hypothyreoidie geringer maakte. In overeenstemming met deze waarnemingen zijn de bevindingen van CROOKS e.a. (1960) en EINHORN en SÄTERBORG (1962) die vonden dat patiënten die met methylthiouracil resp. propylthiouracil waren voorbehandeld vaker meer dan één dosis  $^{131}\text{J}$  nodig hadden om euthyreoot te worden. Deze waarnemingen zouden erop kunnen wijzen dat behandeling met deze thyreostatica de schildklier minder gevoelig maakt voor straling. GOOLDEN e.a. (1969) zagen echter geen verschil in de therapeutische werking van  $^{131}\text{J}$  tussen de patiënten die al of niet met carbimazol waren voorbehandeld. Zij menen dat carbimazol geen bescherming tegen  $^{131}\text{J}$  biedt omdat dit medicament, in tegenstelling tot andere thyreostatica, geen sulphydryl (SH)-groep bezit. Uit experimenten bij dieren is de bescherming die verbindingen met SH-groepen tegen ioniserende straling kunnen bieden bij herhaling gebleken (LIMPEROS en MOSHER 1950; FORSSBERG 1950).

## 3. De oorzaak van het myxoedeem na $^{131}\text{J}$

In alle gepubliceerde series blijken de meeste hypothyreoidieën op te treden in het eerste jaar na de therapeutische dosis. Van de patiënten van NOFAL e.a. (1966), die het hoogste percentage myxoedeem meldden, was 40% binnen een jaar hypothyreoot en 70% na 10 jaar. Van de

patiënten van DUNN en CHAPMAN (1964) had 20% binnen een jaar een myxoedeem en 43% na 10 jaar.

Na ongeveer 1 jaar blijft de frekwentie van myxoedeem jaarlijks met een zeker percentage toenemen. De genese van dit late myxoedeem is niet duidelijk. Volgens GREIG (1965) ontstaat deze late hypothyreoidie doordat de schildkliercellen door de ontvangen straling hun vermogen tot deling uiteindelijk verliezen, hetgeen leidt tot celdood. Uit experimenten met ratten blijkt dat de metabole functie van de schildklier cel minder gevoelig is voor straling dan de reproductieve functie. Bij een bepaalde stralingsdosis blijft de metabole functie op een lager niveau nog behouden, terwijl toch zoveel beschadiging is opgetreden dat het vermogen tot celdeling op den duur verloren gaat (CROOKS e.a. 1964, AL-HINDAWI en WILSON 1965; GREIG e.a. 1965). Op grond van theoretische beschouwingen, gebaseerd op dierexperimenten, onderscheidde GREIG (1965) dus twee soorten bestralingshypothyreoidie:

- a. vroege hypothyreoidie tengevolge van een zodanig hoge dosis straling dat alle cellen direct hun functie verliezen;
- b. late hypothyreoidie tengevolge van het uiteindelijke verlies van het vermogen tot deling.

Een belangrijk argument tegen deze theorie is het feit dat ook na subtotaal strumectomie jaarlijks een zeker percentage patiënten een laat myxoedeem ontwikkelt, hoewel deze jaarlijkse toeneming geringer lijkt dan na  $^{131}\text{J}$  (GREEN en WILSON 1964; NOFAL e.a. 1966).

BRONSKY e.a. (1968) toonden nogmaals aan dat niet alleen na  $^{131}\text{J}$  maar ook na chirurgische behandeling de frekwentie van hypothyreoidie met de jaren groter wordt. Tevens legden zij de nadruk op het feit dat een kwantitatieve vergelijking van beide soorten posttherapeutisch myxoedeem uit de tot heden gepubliceerde series patiënten niet juist is wegens de verschillen tussen de groepen patiënten die met  $^{131}\text{J}$  werden behandeld — in het algemeen patiënten boven de 40 jaar — en patiënten die geopereerd werden — in het algemeen patiënten beneden 40 jaar en patiënten met een nodeus struma. Deze auteurs achtten het waarschijnlijker dat zowel het myxoedeem na  $^{131}\text{J}$  als dat na subtotaal strumectomie berust op een auto-immuun proces dat samenhangt met de primaire ziekte, dus de hyperthyreoidie, en dat dit auto-immuun-proces door de destructieve therapie, mogelijk door het vrijmaken van meer antigeen, versneld verloopt.



GREEN en WILSON (1964) vonden echter geen correlatie tussen de aanwezigheid van schildklier-antilichamen en myxoedeem na  $^{131}\text{J}$ . Ook IRVINE en STEWART (1967) vonden in een prospectieve studie geen correlatie tussen de aanwezigheid van schildklier-antilichamen en myxoedeem na  $^{131}\text{J}$ . EINHORN e.a. (1965) vonden in het eerste jaar na  $^{131}\text{J}$  wel een tijdelijke stijging van antilichamen tegen schildklier-cytoplasma. Na één jaar was er geen correlatie meer tussen de titer van deze antilichamen en de aanwezigheid van myxoedeem. Wel was bij patiënten bij wie de tijdelijke titerstijging in het eerste jaar na de behandeling het hoogst geweest was de frekwentie van myxoedeem groter. BURKE (1967a) vond bij 7 van 30 patiënten met een onbehandelde hyperthyreoidie na therapeutische toediening van gemiddeld 7 mC  $^{131}\text{J}$  een significante tijdelijke stijging van antilichamen tegen thyreoglobuline. De twee patiënten bij wie deze stijging het hoogst was werden hypothyreoot. Ook PINCHERA e.a. (1969) vonden na toediening van gemiddeld 11 mC  $^{131}\text{J}$  bij 8 van 32 patiënten een significante tijdelijke stijging van deze antilichamen-titer. Laatstgenoemde auteurs vonden in tegenstelling tot BURKE (1967a) en MCKENZIE en MCCULLAGH (1968), ook een tijdelijke stijging van LATS na therapeutische toediening van  $^{131}\text{J}$ . Tussen de stijging van LATS en die van de antilichamen tegen thyreoglobuline bestond geen correlatie.

BRONSKY e.a. (1968) vonden bovendien dat de jaarlijkse toeneming van posttherapeutisch myxoedeem na 15 jaar duidelijk afnam, zowel na operatie als na  $^{131}\text{J}$ . Ook TUBIANA e.a. (1966) vonden bij hun patiënten reeds na zes jaar een daling van de jaarlijkse procentuele toeneming van hypothyreoidie na  $^{131}\text{J}$ . Deze waarnemingen pleiten dus tegen de door sommige auteurs uitgesproken verwachting dat de jaarlijkse frekwentie van myxoedeem na behandeling steeds blijft toenemen.

*Samenvattend* kan de kans op hypothyreoidie na behandeling met radioactief jodium in 'conventionele' doses waarbij de aanvangsdosering rond de 7.000 rads ligt, op ongeveer 35% geschat worden, welk percentage na 7 tot 10 jaar bereikt wordt. Of na deze tijd het percentage nog belangrijk zal toenemen is onzeker. De kans op hypothyreoidie hangt niet alleen af van de individuele gevoeligheid, die niet tevoren te voorspellen valt, maar zal waarschijnlijk ook een functie van de

toegediende dosis zijn. De meeste patiënten die hypothyreooot worden, worden dit na de eerste dosis. Kennelijk zijn zij zo gevoelig voor straling dat deze eerste dosis reeds teveel was. Het frekwentst wordt myxoedeem gezien bij patiënten zonder of met geringe schildkliervergroting, hetgeen waarschijnlijk wordt verklaard door overschatting van het schildklier-gewicht waardoor in feite een groter aantal rads gegeven wordt dan berekend was. De oorzaak van het late myxoedeem is nog onzeker.

### *c. Behandeling met lagere doses $^{131}\text{J}$*

Het was DeGOWIN e.a. reeds in 1959 opgevallen dat het percentage patiënten dat na 2 doses  $^{131}\text{J}$  niet meer hyperthyreooot was ( $\pm 80\%$ ) in een aantal gepubliceerde series van patiënten niet duidelijk verschilde, hoewel de gemiddelde in totaal toegediende doses  $^{131}\text{J}$  in deze groepen met niet minder dan een factor 4 uiteenliepen. Genoemde auteurs dienden als eerste dosis gemiddeld nog 4,6 mC  $^{131}\text{J}$  toe. Zij konden van hun patiënten echter slechts ongeveer de helft gedurende minimaal een half jaar controleren. Van deze gecontroleerde patiënten bleek 86% na 2 doses  $^{131}\text{J}$  niet meer hyperthyreooot, de totale frekwentie van myxoedeem in hun serie was nog 9%. Ook de resultaten van KLEIN (1965) en FRIDRICH en WALSER (1965) wezen er reeds op dat behandeling met lagere doses  $^{131}\text{J}$  waarschijnlijk even effectief was, terwijl de kans op hypothyreoidie hierdoor beduidend afnam. Het duurde echter tot 1967 voor de eerste resultaten van consequente behandeling met aanzienlijk lagere doses  $^{131}\text{J}$  in de literatuur verschenen. SMITH en WILSON publiceerden in dat jaar hun resultaten van behandeling van de ziekte van Graves met een enkele dosis radioactief jodium die de helft was van de tot dan toe gebruikelijke, namelijk ongeveer 3500 rads. Wanneer de symptomen van hyperthyreoidie ernstig waren, hetgeen bij 64% van hun patiënten het geval was, werden de patiënten tevens behandeld met thyreostatica (meestal carbimazol) tot maximaal 2 jaar na de therapeutische dosis. Indien dan na stoppen van de thyreostatica nog steeds een hyperthyreoidie bleek te bestaan, werd opnieuw behandeld met thyreostatica. Een tweede dosis  $^{131}\text{J}$  werd nooit gegeven. Een gelijke groep patiënten kreeg een conventionele dosis van 7.000 rads, en een derde kleinere groep een dubbele dosering van 14.000 rads. Fig. 3 toont de resultaten bij deze 3 groepen patiënten. Van de pa-

Tabel IV: LITERATUUROVERZICHT OVER DE RESULTATEN VAN BEHANDELING MET LAGE DOSES  $^{131}\text{J}$  BIJ PATIËNTEN MET DE ZIEKTE VAN GRAVES

<i>Auteurs</i>	<i>Jaar</i>	<i>Aantal patiënten</i>	<i>Nacontrole</i>	<i>Wijze van dosis-berekening</i>	<i>Gemiddelde eerste dosis</i>	<i>Nog hyperthyreoidie (%)</i>	<i>Hypothyreoidie (%)</i>
SMITH en WILSON Sheffield	1967	270	½—5 j.	Aantal rads (3500)	$2,8 \pm 1,6$ mC	na 1 jaar: 65 na 2 jaar: 44 na 4 jaar: 30	na 1 jaar: 4 na 5 jaar: 8
HAGEN e.a. Boston	1967	116	10—32 mnd. (gem. 19 mnd.)	Aantal $\mu\text{C/g}$	$3,6 \pm 0,9$ mC	na ½ jaar: 26 na 19 mnd.: 6	na 19 mnd.: 6
GOOLDEN en FRASER Londen	1969	156	0—3 j.	Aantal $\mu\text{C/g}$ afhankelijk van schildklier- grootte	60—300 $\mu\text{C/g}$	na 1 jaar: 38 na 3 jaar: 10	na 1 jaar: 5
PHILP e.a. Aberdeen	1968	30	2—3 j.	Aantal rads (2400)	$2,8 \pm 1$ mC	na ½-3 jaar: 47	na 2-3 jaar: 17

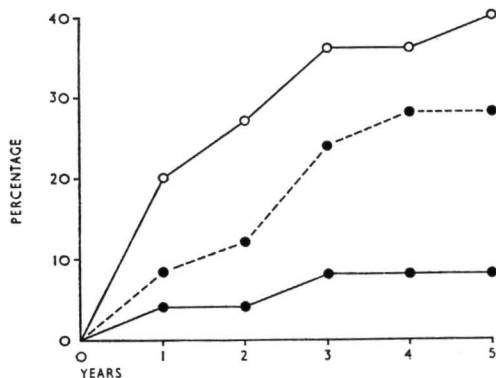


Fig. 3. Frekwentie van hypothyreoidie bij drie groepen patiënten behandeld met respectievelijk een dubbele conventionele dosis  $^{131}\text{J}$  (o—o), een halve conventionele dosis (●—●) en een conventionele dosis (●:·····●). (Met toestemming van de auteurs en de uitgevers ontleend aan SMITH en WILSON, Brit. med. J. 1, 129, 1967).

tiënten die 5 jaar waren nagecontroleerd, was in de groep die 3500 rads ontving slechts 8% hypothyreoot, tegen 29% van de patiënten die de conventionele dosering hadden gekregen. Vijftig procent van de patiënten die een lage dosis hadden gekregen was na 2 jaar euthyreoot en gebruikte geen thyreostatica meer. Vierenveertig procent van de patiënten moest na 2 jaar nog thyreostatica gebruiken. Na 4 jaar moesten nog ongeveer 30% van de patiënten thyreostatica gebruiken, tegen slechts 8% in de groep die met een conventionele dosis  $^{131}\text{J}$  behandeld was. De frekwentie van recidief was, wanneer eenmaal een euthyreoidie was ingetreden, dat wil zeggen wanneer minstens 6 maanden geen thyreostatica meer gebruikt waren, in beide groepen patiënten zeer gering, minder dan 1%. Opvallend was, dat van de patiënten die tevens met thyreostatica behandeld waren, geen enkele patiënt een hypothyreoidie kreeg (SMITH en WILSON 1967b). Na de publikatie van SMITH en WILSON hebben nog enige andere auteurs hun resultaten van behandeling met kleine doses  $^{131}\text{J}$  meegedeeld. Tabel IV geeft een overzicht van de bereikte resultaten.

HAGEN e.a. (1967) behandelden alle patiënten na de therapeutische dosis gedurende 4 maanden met dagelijks 5 druppels van een verzadigde oplossing van kalium-jodide ( $\text{KJ}$ ). Na stoppen van deze behandeling bleven 65% van de patiënten euthyreoot. Van de 30 patiënten die na het

stoppen van de kJ, dus na een half jaar, nog niet euthyreoot waren, kregen 14 een tweede dosis  $^{131}\text{J}$ . Tien van hen werden euthyreoot en twee kregen alsnog een hypothyreoïdie binnen 1 jaar. Na een observatieduur van gemiddeld 19 maanden waren van de 116 patiënten in totaal 100 (85%) euthyreoot, 9 hypothyreoot en 7 nog hyperthyreoot. Opvallend was het uitzonderlijk hoge percentage patiënten (77%) dat na de eerste dosis binnen ongeveer 1 jaar euthyreoot werd (zie fig. 4).

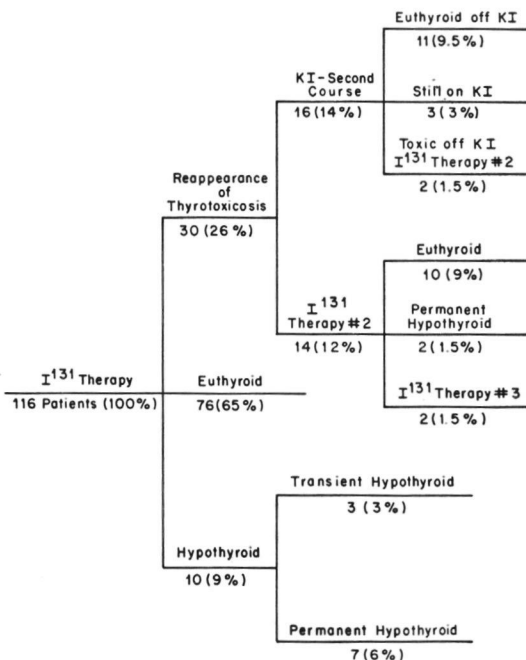


Fig. 4. Resultaten van behandeling met de combinatie van lage doses  $^{131}\text{J}$  en KJ bij 116 patiënten. (Met toestemming van de auteurs en de uitgevers ontleend aan HAGEN e.a., New Engl. J. Med. 277, 559, 1967).

Met de conventionele wijze van dosering varieert het percentage patiënten dat meer dan één dosis nodig heeft om de hyperthyreoïdie tot verdwijnen te brengen van 30 tot 50 (zie blz. 36). Hierbij wordt in het algemeen wel reeds na 3 maanden besloten een tweede dosis te geven (SILVER 1962a). Het hoge percentage euthyreoidie na één lage dosis in de groep patiënten van HAGEN is dus moeilijk te verklaren tenzij men aanneemt dat behandeling met kJ hierbij een rol speelt. Een andere

mogelijke verklaring is selectie van het patiëntenmateriaal. Uit de door de auteur verstrekte gegevens blijkt dat de gemiddelde schildklier grootte bij hun patiënten  $2,2 \pm 0,6$  maal de normale grootte was. Het zijn juist deze patiënten met geen of geringe schildkliervergroting die met conventionele doses een grote kans op myxoedeem hebben en bij wie de kans groot lijkt dat kleine doses voldoende zullen zijn.

GOOLDEN en FRASER (1969) berekenden de dosis naar de schildklier grootte en gaven alleen patiënten met een geschat schildklier gewicht tot 50 gram een lage dosis van 60-80  $\mu\text{C}$  per gram geschat schildklierweefsel. Na 1 jaar was 38% van hun patiënten nog hyperthyreoot. Tweederde van deze laatste groep patiënten was echter na nogmaals enige tijd behandelen met thyreostatica euthyreoot. De patiënten werden pas euthyreoot geacht wanneer zij minstens 6 maanden geen thyreostatica meer gebruikten.

Veel slechtere resultaten werden gevonden door PHILP e.a. (1968). Zij behandelden 30 patiënten met een enkele dosis  $^{131}\text{J}$  van  $2,8 \pm 1$  mC. Zij vermeldden dat 18 van deze 30 patiënten hierop euthyreoot werden, waarvan echter 5 patiënten weer recidiveerden. De criteria waarop zij euthyreoidie beoordeelden werden niet vermeld. Vijf andere van deze 18 patiënten werden hypothyreoot na 2 tot 36 maanden; het juiste moment waarop hypothyreoidie bij de individuele patiënten optrad werd niet vermeld. Na de therapeutische dosis  $^{131}\text{J}$  werden aan deze 18 patiënten geen thyreostatica toegediend. Twaalf patiënten kregen na de therapeutische dosis  $^{131}\text{J}$  tevens thyreostatica die na 20 weken gestopt werden, 9 van hen recidiveerden, terwijl 3 patiënten in remissie bleven. De auteurs concludeerden dat behandeling met  $^{131}\text{J}$  in een lage dosis teleurstellende resultaten gaf.

*Samenvattend* lijkt afgaande op de meeste tot nu toe gepubliceerde gegevens over behandeling met lage doses  $^{131}\text{J}$  de hypothyreoidie-frequentie hierdoor aanzienlijk te dalen. Een jaar na een enkele therapeutische dosis van ongeveer 3 mC, wat voor een schildklier die tweemaal de normale grootte heeft, bij een normale biologische halfwaardetijd van  $^{131}\text{J}$ , overeenkomt met ongeveer 3500 rads, lijkt het percentage hypothyreoidie niet hoger dan 5% te zijn. Hoewel bij de behandeling met conventionele doses  $^{131}\text{J}$  het grootste percentage hypothyreoidie optreedt in het eerste jaar na de behandeling, is het nog niet zeker dat

bij de behandeling met lagere doses  $^{131}\text{J}$ , het percentage myxoedeem na langere observatieduur óók aanmerkelijk lager zal liggen. De resultaten van SMITH en WILSON suggereren echter dat dit percentage ook na vijf jaar niet veel hoger zal zijn. Een éénmalige lage dosis impliceert wel dat een groot gedeelte der patiënten na een jaar nog thyreostatica nodig heeft, en een vrij aanzienlijk gedeelte, liggend tussen de 10-30%, na 4 jaar nog niet in remissie is.

Naar aanleiding van de bevindingen van SMITH en WILSON (1967a) en HAGEN e.a. (1967), stelde een Editorial (1967) in the New England Journal of Medicine: 'the findings suggest that some regimen of this type should replace conventional radioiodine therapy'.

d. *De mogelijk carcinogene werking van de combinatie van  $^{131}\text{J}$  en thyreostatica*

In een Editorial (1967) in de JAMA werd gewezen op de mogelijk carcinogene werking van de combinatie van  $^{131}\text{J}$  en thyreostatica. Omdat deze combinatie bij een lage dosering van  $^{131}\text{J}$  bij de meeste patiënten nodig is, is het zinvol zich over dit reële of vermeende gevaar te beraden. De vrees voor dit risico berust op een onderzoek van DONIACH (1953). Zij zag in de schildklier van 17 ratten, die behandeld waren met volledig blokkerende doses methylthiouracil (MTU) en  $5\text{ }\mu\text{C }^{131}\text{J}$ , steeds adenomen ontstaan. Bij 5 van 20 ratten die naast MTU  $30\text{ }\mu\text{C }^{131}\text{J}$  toegediend hadden gekregen, ontstond behalve adenomen ook een carcinoom. Wanneer in plaats van  $30\text{ }\mu\text{C }^{131}\text{J}$ ,  $100\text{ }\mu\text{C}$  was toegediend, ontstonden bij 4 van 7 ratten weer enkel adenomen. Bij de proefdieren die alleen  $^{131}\text{J}$  (5 of  $30\text{ }\mu\text{C}$ ) of alleen MTU hadden gekregen ontstonden noch adenomen noch een carcinoom. De auteur verklaarde het ontstaan van de adenomen en carcinomen door excessieve TSH-stimulatie, veroorzaakt door MTU, van door straling beschadigde schildkliercellen. Juist bij een niet al te excessieve bestraling ( $30\text{ }\mu\text{C}$ ), waardoor de schildkliercellen niet irreversibel beschadigd worden, zou TSH-stimulering carcinogeen kunnen zijn. De toediening van  $30\text{ }\mu\text{C }^{131}\text{J}$  bij ratten zou overeenkomen met de conventionele dosis  $^{131}\text{J}$  die bij behandeling van de ziekte van Graves wordt toegepast. DONIACH concludeerde dat behandeling van hyperthyreoidie met  $^{131}\text{J}$  gevolgd door thyreostatica ook bij de mens carcinogeen zou kunnen

zijn, hoewel zij tevens stelde dat bevindingen in de schildklier van ratten bij de mens niet van toepassing behoeven te zijn.

CASSIDY (1964) stelde dat de mening dat de combinatie van  $^{131}\text{J}$  en thyreostatica bij de mens carcinogeen zou zijn niet serieus genomen kan worden, omdat het de langdurige excessieve TSH-stimulering is die in het dierexperiment voor de carcinoomvorming verantwoordelijk is.

Als reactie op bovengenoemde Editorial in de JAMA verscheen een stroom van ingezonden stukken van gezaghebbende auteurs op het gebied van de schildklierpathologie, die in soms emotionele bewoordingen de in de Editorial naar voren gebrachte stellingen bekritiseerden (SILVER; SOLOMON; STANBURY en DEGROOT; 1967). STANBURY en DEGROOT stelden hierin dat 'It would be unfortunate if the authority of your editorial page should be an instrument for denying patients with Graves' disease the benefits of  $^{131}\text{J}$  therapy while subjecting them to the risks of surgery by those less than optimally skilled in the requisite operative techniques'. Sinds de invoering van de behandeling met  $^{131}\text{J}$  zijn reeds vele patiënten met de combinatie van  $^{131}\text{J}$  en thyreostatica behandeld en tot op heden is niets van carcinogene werking gebleken (SOLOMON 1967).

Op grond van de genoemde experimenten van DONIACH (1953) lijkt het echter wel van belang na behandeling met  $^{131}\text{J}$  een overstimulering van schildklierweefsel door TSH als gevolg van overdosering met thyreostatica, te vermijden.

## § 5 BESCHOUWINGEN EN CONCLUSIES

Er zijn weinig ziekten waarover de meningen wat behandeling betreft zo zeer verschillen als de hyperthyreoidie. De mening van vele auteurs omtrent de behandelingskeuze is zeker niet altijd op rationele argumenten gebaseerd. Bijna alle chirurgen zijn unaniem in hun mening dat chirurgische behandeling de beste is (zie o.a. McCLINTOCK 1969), alle radiotherapeuten geven de voorkeur aan  $^{131}\text{J}$  (zie o.a. BENNETT 1968), terwijl vele internisten het houden op behandeling met thyreostatica alleen. Deze laatste behandelingswijze wordt echter door een toenemend aantal auteurs toch steeds meer verlaten wegens het hoge recidief-percentages. Het grootste deel van de patiënten kan tot op



heden dan ook slechts definitief van hun hyperthyreoidie worden bevrijd door operatie of radioactief jodium.

De nadelen van operatie zijn naast de morbiditeit en het ongemak voor de patiënt, een gering percentage min of meer ernstige complicaties — recurrens paralyse, hypoparathyreoidie — en een aanzienlijk percentage hypothyreoidie. De frekwentie van postoperatief myxoedeem moet na 5 tot 10 jaar op minstens 25% geschat worden. Bovendien ontstaat bij ongeveer 5% der patiënten een recidief van de hyperthyreoidie. De aanwezigheid van een groot struma met mechanische bezwaren blijft uiteraard een sterke indicatie voor operatie.

De enige bekende complicatie van  $^{131}\text{J}$  is eveneens een hypothyreoidie waarvan de frekwentie in de loop der jaren toeneemt en uiteindelijk, bij de conventionele doses, op minstens 35% geschat moet worden. De mechanismen die aan het ontstaan van het late myxoedeem na operatie en  $^{131}\text{J}$  ten grondslag liggen, zijn onzeker en mogelijk verschillend. Zeker is wel dat beide behandelingswijzen een langdurige nacontrole van de patiënt vergen.

Door de eerste dosis  $^{131}\text{J}$  veel lager te kiezen dan in het algemeen gebruikelijk is, lijkt de kans op myxoedeem aanzienlijk af te nemen. Een groter percentage patiënten is dan echter na twee jaar nog hyperthyreoot. Waarschijnlijk is dit percentage te verkleinen door enige tijd na de eerste dosis, bij hen die hierop niet blijken te reageren, een tweede lage dosis toe te dienen. De frekwentie van myxoedeem zal op deze wijze vermoedelijk slechts weinig toenemen zoals op blz. 40 reeds is betoogd. Hypothyreoidie wordt immers bij de meeste patiënten reeds manifest na de eerste dosis  $^{131}\text{J}$  en het risico voor patiënten die meer dan een dosis nodig hebben lijkt betrekkelijk gering. De oorzaak van dit verschil is vermoedelijk dat een aantal patiënten òfwel de eerste keer een te grote dosis ontvangt òfwel bijzonder gevoelig is voor  $^{131}\text{J}$ .

Beginnen met een kleine hoeveelheid heeft het voordeel dat men als het ware met een proefdosis de reactie van de patiënt aftast. Voor hen die onvoldoende reageren zal een tweede lage dosis waarschijnlijk nauwelijks risico voor de ontwikkeling van myxoedeem meebrengen. Op grond van dit principe dat in hoofdstuk VI nader uiteengezet zal worden is in onze kliniek sinds 1968 een aantal patiënten behandeld. De resultaten van deze behandeling worden eveneens in hoofdstuk VI vermeld.

# RESULTATEN VAN BEHANDELING MET THYREOSTATICA VAN PATIËNTEN MET DE ZIEKTE VAN GRAVES

### § 1 INLEIDING

In dit hoofdstuk worden de resultaten vermeld van behandeling van de ziekte van Graves met thyreostatica, zoals die tot 1967 in de kliniek voor inwendige ziekten van het St. Radboudziekenhuis gebruikelijk was. Tevens werd nagegaan of er, retrospectief gezien, factoren zijn die het resultaat van deze behandelingswijze hebben beïnvloed. Door het retrospectieve karakter van dit onderzoek is het begrijpelijk dat een aantal klinische gegevens, zoals die betreffende exoftalmus en schildkliergrootte bij de aanvang van de behandeling, minder exact in de statussen vermeld waren dan wanneer het een prospectief onderzoek zou hebben betroffen. De patiënten werden door een aantal in deze kliniek werkzame artsen onderzocht; bij de beoordeling van de gegevens moest uiteraard op hun persoonlijke interpretatie, die van arts tot arts kan verschillen, worden afgegaan. De resultaten van dit onderzoek werden reeds gepubliceerd (WILS en KLOPPENBORG 1969). Sinds deze publicatie is de duur van de nacontrole van de patiënten toegenomen.

### § 2. PATIËNTEN EN METHODEN

Van 1955 tot en met 1966 werden in deze kliniek 187 patiënten behandeld wegens hyperthyreoidie door de ziekte van Graves. De diagnose werd gesteld op klinische gronden en door bepaling van de grondstofwisseling, terwijl bij 80% van de patiënten steun voor de diagnose werd verkregen door bepaling van het FBI, van de opneming van een spur-

dosis  $^{131}\text{J}$  door de schildklier of van beide gegevens. \* Een recidief werd op gelijke wijze beoordeeld. Alle patiënten werden twee jaar behandeld. Tot 1959 werden zowel propylthiouracil, carbimazol als methimazol gebruikt, nadien werden alle patiënten behandeld met methimazol (Strumazol<sup>R</sup>). De dosering werd bij poliklinische controle — ongeveer eenmaal per 1 tot 3 maanden — aangepast aan de klinische verschijnselen en aan de uitslagen van het  $\text{PBI}$ .

De gegevens van de meeste patiënten werden verkregen uit de statussen. De patiënten die minder dan 2 jaar in onze polikliniek waren nagecontroleerd werden opgeroepen (28 patiënten). Van een recidief wordt alleen gesproken wanneer de patiënt minstens twee jaar was behandeld. Van remissie wordt alleen gesproken wanneer de patiënt gedurende minimaal twee jaar was gecontroleerd na het staken van de medicamenteuze behandeling. De duur van de nacontrole bij onze patiënten was gemiddeld 7 jaar en varieerde van 2 tot 12 jaar. Van nagenoeg alle patiënten bij wie de hyperthyreoidie na het staken van

Tabel V: SAMENSTELLING VAN DE GROEP ONDERZOCHE PATIËNTEN

	24 primaire subtotale strumectomie		
	9 recidief na subtotale strumectomie elders		
187 patiënten	{	26 behandeling met thiouracil-derivaten niet voltooid	
		{	15 onvoldoende controle
			10 subtotale strumectomie wegens groter worden van het struma
		1 <sup>131</sup> J wegens leukopenie	
	128 2 jaar behandeld met thiouracil-derivaten	{	
		117 nacontrole meer dan 2 jaar	
		11 nacontrole minder dan 2 jaar	

\* Het onderzoek met  $^{131}\text{J}$  werd in deze periode verricht in het instituut voor radiologie (hoofd: Prof. Dr. W. H. A. M. Penn) door drs. J. de Jongh.

de behandeling recidiveerde, werd een schildklier-scintigram vervaardigd om eventueel miskende toxische nodi alsnog op te sporen. Tabel V geeft gegevens over de samenstelling van de groep.

Vierentwintig patiënten werden om verschillende redenen primair chirurgisch behandeld; allen hadden een groot struma met min of meer ernstige mechanische bezwaren. De overigen werden primair met thyreostatica behandeld; 9 van hen hadden een recidief van de hyperthyreoidie na een elders verrichte subtotale strumectomy. Vijftien patiënten konden niet voldoende worden bestudeerd, omdat zij zich hetzij aan controle onttrokken, hetzij verhuisden of overleden door andere oorzaken dan de schildklieraandoening of haar behandeling. Honderd acht en twintig patiënten konden 2 jaar met thyreostatica worden behandeld, 117 van hen werden minimaal 2 jaar na deze kuur gecontroleerd.

### § 3. RESULTATEN

#### *a. Resultaten van twee jaar behandeling met thyreostatica*

Tabel VI laat zien dat slechts 43 (37%) van de 117 patiënten na het staken van de behandeling in remissie waren. Vierenzeventig pa-

Tabel VI: RESULTATEN VAN TWEE JAAR BEHANDELING MET THYREOSTATICA

<i>Aantal patiënten</i>	<i>Remissies</i>	<i>Recidieven</i>
117	43 (37 pct)	74 (63 pct)

Tabel VII: TIJDSTIP VAN OPTREDEN VAN RECIDIEF NA BE-EINDIGEN VAN DE BEHANDELING (74 PATIËNTEN)

<i>Tijd na beëindigen van de behandeling</i>	<i>Recidieven</i>
minder dan ½ jaar	54 ( 73 pct)
½-1 jaar	8 ( 11 pct)
1-2 jaar	7 ( 10 pct)
meer dan 2 jaar	5 ( 6 pct)
Totaal	74 (100 pct)

tiënten of 63% van de groep kregen een recidief. Tabel VII laat zien dat 73% (54 van 74 patiënten) van de recidieven optrad binnen een half jaar na het staken van de behandeling. Ook blijkt dat na 2 jaar remissie de kans op een recidief nog slechts gering is, slechts 6% van de recidieven werd vastgesteld na een remissie gedurende meer dan 2 jaar.

*b. Resultaten van herhaalde behandeling gedurende 2 perioden van twee jaar*

Negentien patiënten met een gerecidiveerde hyperthyreoidie werden wederom twee jaar met thyreostatica behandeld. Zeventien van hen kregen opnieuw een recidief na het staken van de tweede behandeling. Slechts 2 van deze 19 patiënten kwamen alsnog in remissie.

*c. Resultaten van behandeling bij patiënten met een gerecidiveerde hyperthyreoidie na subtotale strumectomie*

Van in totaal 11 patiënten met een recidief na subtotale strumectomie werden 7 gedurende 2 jaar met thyreostatica behandeld. Bij allen ontstonden recidieven. Van deze 11 patiënten hadden 9 een recidief na strumectomie elders (zie tabel V), 2 patiënten kregen een recidief na subtotale strumectomie in ons ziekenhuis.

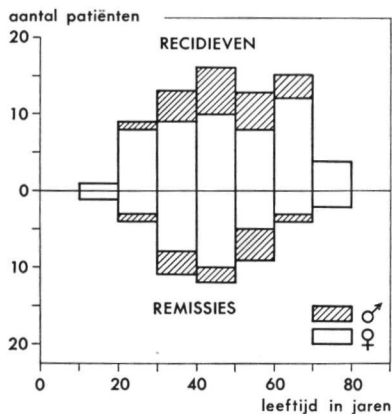


Fig. 5. Leeftijd- en geslachtsverdeling bij twee groepen patiënten met hyperthyreoidie die na 2 jaar behandeling met thyreostatica in remissie bleven respectievelijk recidiveerden.

#### § 4. FACTOREN DIE DE KANS OP REMISSIE OF RECIDIEF NA BEHANDELING ZOULDEN KUNNEN BEINVLOEDEN

##### a. *Het geslacht*

Van de 43 patiënten in remissie waren 32 vrouwen en 11 mannen; de verhouding van vrouwen tot mannen was dus 3:1. Van de 74 patiënten met een recidief waren 55 vrouwen en 19 mannen; geslachtsverhouding eveneens 3:1. Het geslacht van de patiënt bleek dus niet van invloed op het behandelingsresultaat.

##### b. *De leeftijd*

Fig. 5 illustreert dat de leeftijdsverdeling in de groep met een recidief ongeveer gelijk is aan die in de groep met een remissie. De verhouding tussen het aantal patiënten beneden en boven de 50 jaar is in beide groepen niet significant verschillend ( $p > 0,25$ ). Ook de leeftijd van de patiënt bleek dus geen factor die het behandelingsresultaat heeft beïnvloed.

##### c. *De PBI-waarden*

Bij de patiënten bij wie remissie intrad bedroeg het PBI (methode

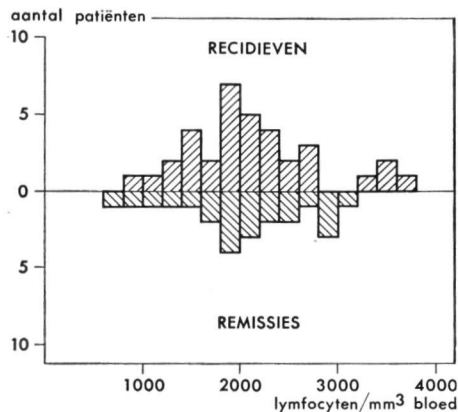


Fig. 6. Aantal lymfocyten per mm<sup>3</sup> bloed vóór behandeling bij twee groepen patiënten met hyperthyreoidie die na behandeling met thyreostatica in remissie bleven, respectievelijk recidiveerden.

volgens BARKER e.a. 1951) vóór de behandeling gemiddeld 12,5 µg/100 ml, met de uiterste waarden 7,2 en 29 µg/100 ml. Bij de patiënten bij wie de ziekte later recidiveerde, was het gemiddelde FBI 10,9 µg/100 ml, bij een spreidingsbreedte van 7,1 tot 18 µg/100 ml. Deze waarden van het FBI verschillen in beide groepen patiënten niet duidelijk van elkaar.

#### d. *Het bloeduitstrijk-preparaat*

Verschillende auteurs (o.a. INGBAR en WOEBER 1968) vermelden dat bij de ziekte van Graves niet zelden een lymfocytose voorkomt. Gezien de in hoofdstuk I vermelde bevindingen van MCKENZIE (1967b) en MIYAI e.a. (1967) dat LATS door de lymfocyten wordt geproduceerd, zou men zich kunnen voorstellen dat er een samenhang bestaat tussen het aantal lymfocyten in het perifere bloed en de LATS-titer. Daarom werd nagegaan of er enig verband was tussen het aantal lymfocyten per mm<sup>3</sup> bloed en het resultaat van de medicamenteuze behandeling. Alleen de patiënten van wie minimaal tweemaal een bloedbeeld was beoordeeld voor de behandeling, werden in deze waarneming opgenomen. Fig. 6 toont het aantal lymfocyten per mm<sup>3</sup> bloed bij beide groepen patiënten. Bij de patiënten met een recidief was het gemiddelde aantal 2200 per mm<sup>3</sup>, met een spreidingsbreedte van 1000 tot 3800 mm<sup>3</sup>. Bij de patiënten die in remissie bleven bedroeg het aantal gemiddeld 2100 mm<sup>3</sup>, met een spreidingsbreedte van 800 tot 3200. Tussen beide groepen patiënten bestond dus geen duidelijk verschil in het gemiddelde aantal lymfocyten per mm<sup>3</sup> bloed. Tevens valt op dat het aantal lymfocyten per mm<sup>3</sup> bloed bij deze patiënten met de ziekte van Graves niet hoger was dan bij normale personen (volgens OSGOOD e.a. [1939] bedraagt het aantal lymfocyten bij normale personen 1000-4500 per mm<sup>3</sup>).

Deze bevindingen maken het onwaarschijnlijk dat bij de ziekte van Graves vaak een absolute lymfocytose voorkomt. Een relatieve lymfocytose werd bij onze patiënten weliswaar enkele malen waargenomen, deze bleek echter steeds op een granulocytopenie te berusten.

Op het vóórkomen van zowel relatieve als absolute lymfocytose bij de ziekte van Graves werd door KOCHER aan de hand van 106 patiënten in 1908 de aandacht gevestigd (geciteerd naar KOCHER 1919). Men kan zich afvragen of deze lymfocytose, evenals gegeneraliseerde lymfoïde hyperplasie en splenomegalie, vroeger

niet vaker gezien werd doordat vele patiënten onbehandeld blven. IRVINE (1967) meent dat lymfoide hyperplasie een gevolg kan zijn van de hyperthyroidie, dus van de verhoogde bloedspiegel van schildklierhormoon. HALE WHITE vond in 1886 bij obductie van 3 patiënten die tengevolge van hyperthyroidie waren overleden duidelijke tekenen van lymfoide hyperplasie (vergrote thymus, vergrote tonsillen en gezwollen plaques van Peyer). KOCHER stelde in 1919 nog bij 1/3 van zijn patiënten met hyperthyroidie een splenomegalie vast. WAYNE vond in 1954 echter bij 90 patiënten geen enkele maal splenomegalie. Ook stelde deze auteur, zich beroepend op een persoonlijke mededeling van BLACKBURN, dat lymfocytose bij de ziekte van Graves niet voorkomt.

Bij de 187 in dit hoofdstuk besproken patiënten werd slechts driemaal een ver-grote milt vastgesteld; lymfklierzwellingen werden nooit waargenomen. Bij een andere patiënte met een hyperthyroidie tengevolge van een toxische schildklier-nodus werd eveneens een splenomegalie vastgesteld, welke na hemi-strumectomie verdween. Deze laatste waarneming lijkt een steun voor de opvatting dat lymfoide hyperplasie een gevolg is van een verhoogde spiegel van schildklierhormoon.

Bovenstaande gegevens suggereren dat de frekwentie van het voorkomen van lymfklierzwellingen, splenomegalie en lymfocytose bij patiënten met de ziekte van Graves tegenwoordig gering is.

#### *e. De ernst van de oogverschijnselen*

Van de 187 patiënten hadden 32 in meer of mindere mate oog-verschijnselen (alleen lidretractie werd niet als oogsymptoom specifiek voor de ziekte van Graves aangemerkt; dit op sympathicotonie berustend verschijnsel komt ook bij personen zonder schildklierziekten, volgens JACKSON [1949] zelf bij 10% van de normale populatie, voor). Alleen bij klinisch opvallende exoftalmus was de patiënt naar de oogarts ver-wezen en waren Hertelwaarden gemeten. Negentien van deze 32 pa-tiënten waren 2 jaar met thyreostatica behandeld en voldoende lang gecontroleerd. Negen van hen bleven in remissie en 10 patiënten kregen een recidief. Deze frekwentie van remissie verschilt dus niet duidelijk van die in de gehele groep van 117 onderzochte patiënten.

Opgemerkt kan nog worden dat bij 10 patiënten Hertelwaarden van meer dan 20 mm gemeten waren (afdeling oogheelkunde, hoofd: Prof. Dr. J. E. A. v. d. Heuvel). Bij een van deze patiënten ontstond tijdens de behandeling met thyreo-statica een toeneming zowel van de schildkliergrootte als van de exoftalmus, hij werd hierop geopereerd. De exoftalmus veranderde hierna niet. Bij een tweede patiënt, die reeds leed aan een diabetische retinopathie, ontstond tijdens de be-handeling met thyreostatica een maligne exoftalmus van beide ogen. De Hertel-waarden wisselden rechts tussen 21 en 26 mm en links tussen 16 en 22 mm. Hij werd behandeld met doorsnijding van de hypofyse-steel en hoge doses prednison. De ontstekingsverschijnselen aan de ogen verbeterden, maar de protrusio bulbi



bleef ongewijzigd. Na het stoppen van de thyreostatica bleef de patient euthyreoot. Een derde patiente met aanvankelijk geringe proptosis kreeg tijdens de behandeling met thyreostatica eveneens een toename van zowel de schildklier grootte als de exoftalmus. Zij werd eveneens geopereerd en ook bij haar nam de protrusio bulbi niet verder toe.

#### f. *De grootte van de schildklier*

Van de patiënten die in remissie bleven was bij het merendeel de schildklier bij de aanvang van de behandeling niet of slechts licht vergroot. De patiënten die recidiveerden hadden meestal een duidelijk struma. Onder lichte schildkliervergroting wordt verstaan een schildklier die wel is te palperen, maar bij inspectie niet als struma imponeert. Met struma wordt dus een zichtbaar vergrote schildklier bedoeld. Tabel VIII toont de invloed van de grootte van de schildklier op de remissiekans. Het verschil tussen beide groepen patiënten is significant.

Tabel VIII. INVLOED VAN DE GROOTTE VAN DE SCHILDKLIER OP DE REMISSIEKANS

	<i>Patienten met struma</i>	<i>Patienten zonder struma</i>
Remissies	10 (15 pct)	33 (72 pct)
Recidieven	61 (85 pct)	13 (28 pct)
Totaal ( $p < 0,001$ )	71	46

### § 5 BESCHOUWINGEN EN CONCLUSIES

Zoals in hoofdstuk I vermeld tonen de remissie-percentages na behandeling van hyperthyreoidie met thyreostatica in de literatuur een zeer grote spreiding. In eerste instantie leken de resultaten bij onze eigen patiënten niet bijzonder goed (37% remissies) hoewel ook niet slechter dan die van de meeste auteurs wier resultaten in tabel II (blz. 30) zijn bijgezegd. De gemiddelde schildklier grootte bij de aanvang van de behandeling bleek echter een factor te zijn die het remissiepercentage zeer duidelijk beïnvloedde. Wanneer de schildklier niet zichtbaar was vergroot, bleek het behandelingsresultaat bevredigend te zijn.

(72% remissies). Dit resultaat komt overeen met het door WILLCOX (1962) opgegeven remissie-percentages. Deze auteur paste medicamenteuze behandeling alleen toe bij geselecteerde patiënten met hyperthyreoidie, die door de chirurg niet primair waren geopereerd. Hij behandelde dan ook uitsluitend patiënten met een licht of matig vergrote schildklier. SOLOMON e.a. (1953) vonden bij 21% van hun patiënten een niet palpabele schildklier. Het remissie-percentages in deze groep was 58. Niet vermeld werd in welke mate de schildklier bij de overige patiënten vergroot was. ASPENSTRÖM (1953) vond bij patiënten met een groot struma een verhouding van recidieven en remissies van 1,1:1, terwijl deze in de groep met een geringe of geen schildkliervergroting 0,18:1 bedroeg. REVENO en ROSENBAUM (1964) vermeldde dat alle patiënten die na medicamenteuze behandeling in remissie kwamen, een klein struma hadden. Een mogelijke verklaring van de in deze en ons eigen onderzoek gevonden negatieve correlatie tussen de schildklier grootte bij de aanvang van de behandeling en de remissiekans, wordt geboden door de in hoofdstuk I vermelde bevindingen van HOFFMAN en HETZFI (1966) en CARNEIRO e.a. (1966), die een positieve correlatie tussen LATS-titer en schildklier grootte vonden.

Het opgeven van een remissie-percentages bij een groep patiënten lijkt derhalve weinig zin te hebben, indien niet tevens gegevens over de schildklier grootte in de onderzochte groep worden vermeld. Men kan immers moeilijk aannemen dat bij alle in tabel II vermelde groepen patiënten de gemiddelde schildklier grootte gelijk was. Deze is immers een factor die om meer dan een reden aanleiding kan zijn tot primair chirurgische behandeling. Indien uit een bepaalde populatie een groot aantal patiënten primair chirurgisch wordt behandeld — hetgeen meestal patiënten met een struma betreft — zullen bij de overige patiënten relatief velen slechts een geringe schildkliervergroting hebben. De resultaten van conservatieve behandeling zullen bij een dergelijke groep patiënten beter zijn, dan bij het ontbreken van voorselectie.

Bij onze eigen patiënten ontstond het grootste aantal recidieven binnen een half jaar na het beëindigen van de behandeling, hetgeen overeenkomt met gegevens uit de literatuur (zie hoofdstuk I, blz. 32). Het bijzonder slechte resultaat van een tweede behandelingskuur met thyreostatica gedurende 2 jaar komt overeen met de bevindingen van McLARTY e.a. (1969a) (zie hoofdstuk I, blz. 33). Ook onze resultaten

van behandeling met thyreostatica bij patiënten met een recidief na subtotale strumectomy werden door deze laatste auteurs bevestigd.

In dit onderzoek is met opzet geen verschil gemaakt tussen patiënten met een bij palpatie diffuus of nodeus struma. Deze differentiatie is niet goed objectiveerbaar en berust op persoonlijke interpretatie van de onderzoeker. Bovendien is de schildklier-scintigrafie bij patiënten met de ziekte van Graves met diffuus en nodeus struma niet duidelijk verschillend. Enige Scandinavische auteurs (ASPENSTRÖM 1953; HERNBERG en LAMBERG 1957) vonden dat patiënten met een nodeus struma vaker recidieven kregen dan die met een diffuus struma. Wellicht moet deze laatste bevinding verklaard worden door het feit dat het nodeuze struma meestal zichtbaar is, terwijl bovendien in de gebieden waar deze onderzoekers werkten de frekwentie van de toxische nodus hoog is (WAHLBERG 1938). Indien patiënten met een toxische nodus niet uitgesloten zijn, is het begrijpelijk dat een aantal van deze patiënten in de groep met een nodeus struma geplaatst is. Een dergelijke groepering leidt tot een foutief hoog recidief-percentages voor patiënten met de ziekte van Graves en een nodeus struma. Het is immers bekend dat de kans op recidief na medicamenteuze behandeling van patiënten met een toxische nodus nagenoeg 100% is (WILS en KLOPPENBORG 1970a).

*Samenvattend* blijkt uit dit retrospectieve onderzoek dat tijdelijke behandeling met thyreostatica een redelijke kans op succes biedt bij patiënten zonder zichtbaar vergrote schildklier. Bij ruim 2/3 van een op deze wijze geselecteerde groep kan een remissie worden verwacht. Bij patiënten met een duidelijk struma en a fortiori bij patiënten met een recidief na medicamenteuze behandeling of subtotale strumectomy verdient, tenzij men levenslang wil behandelen, een andere behandelingswijze de voorkeur.

## RESULTATEN VAN SUBTOTALE STRUMECTOMIE BIJ PATIËNTEN MET DE ZIEKTE VAN GRAVES

## § 1. PATIËNTEN

Van de 187 patiënten uit het in het vorige hoofdstuk besproken retrospectieve onderzoek werd bij 59 op indicatie van internisten verbonden aan onze kliniek een subtotale strumectomie verricht in de chirurgische universiteitskliniek (hoofd: van 1955-1958 Prof. Dr. P. A. Vos; van 1959-1966 Prof. Dr. E. J. Moeys; huidig hoofd: Prof. Dr. W. J. H. Schmidt). Elf patiënten waren geopereerd in de periode 1955-1958. Een van deze 11 patiënten bleek binnen een jaar na de operatie overleden te zijn (M. HODGKIN), van de overigen was geen patiënt op onze polikliniek nagecontroleerd. Na oproep verschenen 5 van deze 10 patiënten voor onderzoek ter controle, 5 patiënten waren niet te achterhalen. Omdat bij meer dan de helft van deze patiënten dus geen controle-onderzoek kon worden verricht, werd besloten de 11 patiënten uit deze periode buiten beschouwing te laten voor wat betreft het effect van de chirurgische behandeling op de schildklierfunctie. Van de overige 48 patiënten waren 31 tot minimaal een jaar na de operatie op onze polikliniek gecontroleerd. Eén patiënt was direct na de operatie overleden (zie § 2). Eén patiënt overleed plotseling thuis 3 maanden na de operatie, de oorzaak hebben wij niet kunnen achterhalen. Bij 1 patiënte werd een totale strumectomie verricht, zij werd daarna elders gecontroleerd (zie § 2). Veertien patiënten die na de operatie niet door de internist waren vervolgd werden opgeroepen, 8 van hen gaven aan deze oproep gehoor, 6 patiënten waren niet meer te achterhalen. Het nasonderzoek voor wat betreft de schildklierfunctie heeft dus betrekking op 39 patiënten uit een groep van in totaal 48 patiënten.

Bij 18 patiënten werd primair tot subtotale strumectomie besloten,

allen hadden een groot struma met min of meer mechanische bezwaren. Bij 22 patiënten werd een subtotale strumectomy verricht wegens het recidiveren van de hyperthyreoidie na medicamenteuze behandeling. Bij 8 patiënten werd tot chirurgische behandeling besloten omdat het struma tijdens de behandeling met thyreostatica in min of meer ernstige mate in grootte was toegenomen.

## § 2. RESULTATEN

### a. *De mortaliteit*

Een patiënte overleed 6 dagen na de operatie. Haar ziektegeschiedenis was als volgt:

Een 72-jarige vrouw werd begin 1966 op onze afdeling opgenomen wegens dyspnoe. Zij gebruikte reeds geruime tijd digoxine. Bij onderzoek werd een groot struma vastgesteld; bij röntgenonderzoek bleek de trachea hierdoor in belangrijke mate verplaatst en vernauwd te zijn. Patiënte maakte geen duidelijk hyperthyreotische indruk. Er bestond een matige kyfoscoliose met osteoporose van de wervelkolom en een vergroot hart met tekenen van mitralis insufficiëntie. Er waren geen zekere tekenen van decompensatio cordis. De circulatietijd, bepaald met 20% MgSO<sub>4</sub>, was 15 respectievelijk 12 sec. Het PBI bedroeg 7 µg% en de opneming van <sup>131</sup>I in 24 uur was 69%. Het scintigram toonde een diffuse verdeling van het toegediende isotoop in de schildklier. Patiënte werd geacht niet duidelijk hyperthyreoot te zijn. De digoxine-medicatie werd gecontinueerd en patiënte werd poliklinisch gecontroleerd. In de loop van 1966 maakte zij echter steeds meer een hyperthyreotische indruk. Het lichaamsgewicht daalde van 50 naar 47 kg. Begin 1967 bleek het PBI te zijn gestegen tot 9,7 µg%. Patiënte werd behandeld met methimazol, zij werd hierop euthyreoot. Eind 1967 bleek het struma zodanig in omvang te zijn toegenomen dat bij geringe inspanning van patiënte een inspiratoire stridor hoorbaar werd. Ook toen bestond er, blijkens een enkele malen bepaalde, niet verlengde circulatietijd, geen decompensatio cordis. Besloten werd haar aan de chirurg voor te stellen. Hoewel de anesthesist (Prof. Dr. J. F. Crul) een operatie ontraadde, werd op 26-2-1968 de linker schildklierkwab totaal en de rechterkwab subtotaal geresceerd. Postoperatief bewoog de rechter stemband niet. Op 28-2-1968 werd patiënte toenemend dyspnoeisch. Bij laryngoscopisch onderzoek bleek er een dubbelzijdige totale stembandparalyse te bestaan. Patiënte werd geïntubeerd. Op 2-3 werd zij toenemend benauwd, ondanks tracheotomie overleed zij op 3-3-1968. Bij obductie (instituut voor pathologische anatomie, hoofd: Prof. Dr. P. H. M. Schillings) werd een spanningspneumothorax rechts gevonden.

Stellig zijn de contra-indicaties die bij deze patiënte tegen operatie bestonden te licht gewogen. Niettemin moet dit beloop als chirurgische mortaliteit worden geduid. Deze bedraagt dus 1,7% (1 van 59 patiënten).

#### b. *Carcinoom in het resectiepreparaat*

Bij een patiënte werd bij toeval in het geresecceerde schildklierweefsel een carcinoom aangetroffen. De korte ziektegeschiedenis was als volgt:

Een vrouw van 54 jaar werd eind 1966 op onze afdeling opgenomen. Zij zou al zeker 10 jaar struma hebben. Elders waren bij haar tekenen van hyperthyreoidie vastgesteld (J. Dhont, internist te Zwolle). Zij was tevoren niet behandeld. Bij onderzoek maakte patiënte een licht hyperthyreotische indruk. Er bestond een matig groot struma, voornamelijk de linker kwab was vergroot en in de istmus was een afzonderlijke weke nodus te voelen. Het PBI bedroeg 9,4 µg%, de 24-uurs opname van <sup>131</sup>I was 84%. Bij scintigrafie werd het isotoop vrij onregelmatig over de schildklier verdeeld, er waren gebieden met verhoogde en gebieden met verlaagde activiteit. De stembanden bewogen beiderzijds normaal (afdeling KNO-ziekten, hoofd: Prof. Dr. W. F. B. Brinkman). Op 27-1-1967 werd na voorbereiding met solutio Lugoli een vrijwel totale resectie van de linker schildklierkwab en de vergrote istmus verricht. Postoperatief bleek er een recurrens paralyse links te bestaan. Bij pathologisch-anatomisch onderzoek (Prof. Dr. P. H. M. Schillings) bleek in het verwijderde weefsel een scleroserend micro-carcinoma aanwezig. Hierop werd bij patiënte in tweede zitting ook de rechter schildklierkwab verwijderd. Zij werd postoperatief behandeld met schildklierhormoon en elders gecontroleerd.

Deze patiënte illustreert dat incidentele gevallen van schildklier-carcinoom bij patiënten met de ziekte van Graves niet altijd in verband behoeven te worden gebracht met eventueel eerder toegediende doses radioactief jodium.

#### c. *De recurrens paralyse*

Behalve bij de twee hierboven genoemde patiënten, ontstond geen permanente recurrens paralyse. Vermeld dient wel te worden, dat bij de meeste patiënten geen systematische postoperatieve controle door de KNO-arts plaatsvond. Bij het naonderzoek had geen van de geopereerde patiënten klachten over heesheid. De (minimale) frekwentie van recurrens paralyse bij deze groep patiënten was dus 3,4% (2 van 59 patiënten).

#### *d. De hypoparathyreoidie*

Een patiënte kreeg een permanente hypoparathyreoidie. De ziektegeschiedenis luidde:

Een vrouw van 33 jaar werd in 1959 geopereerd wegens een gerecidiveerde hyperthyreoidie na 2 jaar behandeling met thyreostatica. Er werd een subtotale strumectomy verricht. Postoperatief ontstonden lichte tetanische verschijnselen, het plasma-calcium bedroeg toen 8,05 mg%. Zij werd behandeld met calcium-gluconaat, welke medicatie later gestopt werd. Zeven jaar na de operatie werd patiënte opnieuw op onze polikliniek onderzocht; er bleek toen een manifeste hypoparathyreoidie te bestaan. Het plasma-calcium bedroeg 6,6 mg%. Patiënte wordt sindsdien behandeld met calcium-gluconaat en vitamine D.

Twee andere patiënten hielden na de operatie een verlaagd plasma-calciumgehalte, zonder duidelijke klinische tekenen van tetanie. Bij een patiënt was dit aanleiding om gedurende 2 jaar een behandeling met calcium-gluconaat en vitamine D in te stellen. Later werd deze behandeling gestopt. Het gehalte van calcium in het plasma was voor, tijdens en na stoppen van deze behandeling niet verschillend. De laagste uitkomst bij deze patiënt was 8 mg%, de laatste bepaalde waarde, 7 jaar na de operatie en 3 jaar na stoppen van de medicatie 8,6 mg%. Bij de tweede patiënte was het laagste gehalte van plasma-calcium 8,6 mg%. Omdat er tevens een osteoporose was, werd bij haar, 20 maanden na de operatie, een behandeling met calcium-gluconaat ingesteld.

Vermeld dient te worden dat bij de meeste der geopereerde patiënten geen systematisch onderzoek naar een eventuele hypoparathyreoidie verricht werd. Bij een aanzienlijk aantal patiënten is het calcium slechts in de directe postoperatieve fase bepaald. Afgezien van de 3 hierboven genoemde patiënten werd slechts bij 16 van de 36 overigen het plasma-calciumgehalte op een later tijdstip bepaald. Dit bedroeg, minimaal 6 maanden na de operatie, gemiddeld 9,6 mg% met een spreidingsbreedte van 8,6-10,2 mg%. Indien men aanneemt dat alle patiënten, bij wie zich in de directe postoperatieve fase geen tetanie voordeed, een normale bijniersklierfunctie gehouden hebben, dan was de frequentie van manifeste hypoparathyreoidie bij onze patiënten 1,7% (1 van 59 patiënten).

#### *e. De hypothyreoidie*

Negenendertig patiënten werden 1 tot 9 jaar na de operatie vervolgd.

Gemiddeld duurde de controle 3,5 jaar. Van deze 39 patiënten werd bij 8 (20%) de diagnose hypothyreoidie gesteld. Bij 7 patiënten ontstond deze in het eerste jaar na de operatie, bij een patiënte pas 3 jaar na de operatie. In alle gevallen werd de diagnose gesteld op klinische gronden en gesteund door de bepaling van het PBI en/of het cholesterolgehalte van het plasma en de grondstofwisseling. In tabel IX zijn deze gegevens bij elkaar gezet. Behalve bij patiënte nr 7 werd bij geen van de patiënten getracht achteraf de diagnose myxoedeem nogmaals te bevestigen door de medicatie met schildklierhormoon te staken, of door middel van een  $^{131}\text{J}$ -tracer-onderzoek. Bij patiënte nr. 7 werd 7 jaar na de operatie de thyranon-medicatie gestopt. Het PBI daalde hierna tot 1  $\mu\text{g}\%$  en het plasma-cholesterol steeg van 179 naar 363  $\text{mg}\%$ . Klinisch werd patiënte wederom duidelijk hypothyreoot. De medicatie werd hierop hervat.

#### *f. Het recidief van de hyperthyreoidie*

Twee (5%) van de 39 nagecontroleerde patiënten kregen een recidief. Deze recidieven ontstonden 7 respectievelijk 3 jaar na de operatie.

### § 3. BEHANDELINGSRESULTATEN VAN HEROPERATIE VAN PATIËNTEN MET EEN GERECEIDIVEERDE HYPERTHYREOIDIE NA SUB-TOTALE STRUMECTOMIE

Eén van de twee hierboven genoemde patiënten met een gereceideerde hyperthyreoidie werd opnieuw geopereerd. Bovendien waren er vier operaties wegens een gereceideerde hyperthyreoidie na een elders verrichte subtotaal strumectomie. In totaal werden dus 5 patiënten voor de tweede maal geopereerd. Twee van hen kregen een permanente hypoparathyreoidie; postoperatief ontstonden bij beiden tetanische verschijnselen, terwijl het plasma-calcium daalde tot 4,4 respectievelijk 5,2  $\text{mg}\%$ . Na tijdelijk stoppen van de ingestelde behandeling met calcium-gluconaat en vitamine D trad bij beide patiënten opnieuw een ernstige hypocalcemie op.

Bij twee patiënten ontstond een recidief paralyse en bij twee wederom een recidief. Van deze 5 patiënten bleef slechts 1 patiënt zonder complicaties.



T a b e l IX: LABORATORIUMGEGEVENS BIJ PATIËNTEN MET MYXOEDEEM NA SUBTOTALE STRUMECTOMIE WEGENS HYPERTHREOIDIE

<i>Patient No.</i>	<i>Leeftijd</i> (jaren)	<i>Geslacht</i>	<i>PBI</i> ( $\mu\text{g}\%$ )	<i>Cholesterol</i> (mg%)	<i>Grondstofwisseling</i> (%)	<i>Thyreoglobuline-antilichamen</i>
1	65	V	0,6	625	—28	—
2	22	V	—	288	—16	—
3	29	V	—	307	—26	+
4	66	V	0,7	480	—20	—
5	54	V	3,1	217	—14	neg.
6*	58	V	2,5	372	—	—
7	50	V	2,1	359	—21	—
8	50	V	2,6	432	—21	—

\* Hypothyreoidie 3 jaar na operatie.

#### § 4. CONCLUSIES

Samenvattend bleven 28 (72%) van de 39 nagecontroleerde patiënten die wegens hyperthyreoidie een subtotale strumectomie ondergingen na de operatie klachtenvrij. Eén patiënte overleed ten gevolge van de operatie en bij een andere patiënte ontstond een recurrens paralyse. De schildklierfunctie kon bij deze twee patiënten, evenals bij 18 anderen, na de operatie niet worden beoordeeld. De percentages directe en late complicaties die in deze kleine serie patiënten werden gevonden komen overeen met de gemiddelde in de literatuur opgegeven percentages die in hoofdstuk I zijn besproken. De resultaten komen eveneens overeen met die van VAN DER GRIENT (1969) wiens onderzoek een ongeveer even groot aantal patiënten betrof.

Hoewel het aantal patiënten dat opnieuw geopereerd werd klein is, suggereren onze gegevens toch wel dat de kans op postoperatieve complicaties bij heroperatie aanzienlijk groter is dan bij primaire subtotale strumectomie. Deze ervaring is in overeenstemming met de schaarse gegevens uit de literatuur (zie hoofdstuk I, § 2). Met HEDLEY c.a. (1970) menen wij dan ook dat bij patiënten met een gerecidiveerde hyperthyreoidie na subtotale strumectomie een tweede operatie niet geïndiceerd is.

## LITERATUUROVERZICHT OVER DE TRIJODOTHYRONINE-SUPPRESSIE-PROEF

(*'Each additional test adds a new level of sophisticated confusion'*.  
DEGROOT, 1970).

## § 1 DE DIAGNOSTISCHE WAARDE VAN DE TRIJODOTHYRONINE-SUPPRESSIE-PROEF (T3-PROEF)

a. *De T3-proef bij de diagnostiek van onbehandelde hyperthyreoidie*

Indien men aan patiënten met een hyperthyreoidie exogeen schildklierhormoon toedient wordt de opneming van  $^{131}\text{J}$  door de schildklier hierdoor niet geremd; bij personen met een normale schildklierfunctie daarentegen neemt de opneming van  $^{131}\text{J}$  door de schildklier sterk af (WERNER e.a. 1949, 1952; GREER en SMITH 1954). Op deze waarneming berust de zogenaamde trijodothyronine-suppressie-proef, die in 1955 werd ingevoerd door WERNER en SPOONER. Bij personen met een normale schildklierfunctie bleek de 24-uurs opneming van  $^{131}\text{J}$  door de schildklier, na toediening van 75  $\mu\text{g}$  T3 gedurende 8 dagen, minder dan 20% van de toegediende speurdosis te bedragen. Bij patiënten met hyperthyreoidie bleef de opneming van  $^{131}\text{J}$  door de schildklier na T3, evenals vòòr toediening hiervan, verhoogd. De betekenis van de T3-proef voor de diagnostiek van hyperthyreoidie is sindsdien door vele onderzoekers bevestigd (McCONAHEY en OWEN 1956; HALES e.a. 1961; VILIELA PEDRAS e.a. 1963; BURKE 1967b). Volgens McCONAHEY en OWEN (1956) daalt bij normale personen de opneming van  $^{131}\text{J}$  in 24 uur, na toediening van 50  $\mu\text{g}$  T3 gedurende 3-5 dagen, tot tenminste 50% van de waarde vòòr T3. PERLMUTTER en SLATER (1955) be-

schouwden een daling tot 70% van de uitgangswaarde reeds als normaal, ofschoon gemiddeld bij de door hen onderzochte enthyreote patiënten een daling tot 30% van de uitgangswaarde verkregen werd. SPENCER e.a. (1958) onderzochten behalve de opneming tevens de verwerking ('turnover') van  $^{131}\text{J}$  door de schildklier onder invloed van T3. Met de verwerking wordt bedoeld de snelheid waarmee  $^{131}\text{J}$  door de schildklier in gesecerneerd hormoon wordt ingebouwd (zie ook hoofdstuk V). Genoemde auteurs vonden dat bij euthyreote patiënten 24 uur na toediening van de speurdosis  $^{131}\text{J}$  de conversie-ratio, dit is het kwotient tussen het  $\text{PB}^{131}\text{I}$  en de totale activiteit van  $^{131}\text{J}$  in plasma, na T3 significant lager was dan voor T3. Bij patiënten met hyperthyreoidie, bij wie de conversie-ratio verhoogd was, daalde deze na toediening van T3 niet.

Daling van de opneming van  $^{131}\text{J}$  door de schildklier na T3 is een gevolg van de remming van de secretie van TSH, die door het exogeen toegediende schildklierhormoon wordt veroorzaakt. ODELL e.a. (1965) toonden aan dat na intraveneuze injectie van 500  $\mu\text{g}$  tetrajoodthronine (T4) de TSH-spiegel in het bloed, die verhoogd was door toediening van methimazol, binnen 60 minuten sterk daalde. Behandeling met T3, 100  $\mu\text{g}$  per dag gedurende 4 dagen, leidde tot een niet meer meetbare TSH-spiegel. Aangezien bij de ziekte van Graves de schildklier waarschijnlijk wordt gestimuleerd door IATS en de TSH-productie door de overmaat endogeen geproduceerd schildklierhormoon reeds verlaagd is (ODELL e.a. 1965; LEMARCHAND-BERAUD e.a. 1967; ADAMS en PURVES 1969) heeft toediening van T3 bij deze ziekte geen remmend effect op de schildklierwerking. Men zou zich kunnen voorstellen dat men tijdens T3 bij deze patiënten het effect van IATS op de schildklierfunctie meet (ALEXANDER e.a. 1967, 1969a, b). Deze voorstelling van zaken is echter, zolang een correlatie tussen de IATS-titer en de mate van suppressibiliteit van de schildklierfunctie nog niet is aangetoond, vooralsnog hypothetisch. Recente gegevens van CHOPRA e.a. (1970) lijken deze hypothese niet te steunen. Deze auteurs menen bij enkele patiënten een dissociatie tussen de IATS-titer en de suppressibiliteit van de schildklierfunctie gevonden te hebben. Voorlopig lijken hun waarnemingen echter niet talrijk en niet overtuigend genoeg om bovengenoemde hypothese te verlaten. De conclusie van deze auteurs dat de ziekte van Graves mogelijk toch een 'primary disorder of the thyroid gland' of een 'hypothalamo-pituitary

disorder characterized by an abnormal setting of the mechanism controlling TSH production and release' is, waarmee dus de oude theorieën van vóór 1956 nieuw leven wordt ingeblazen, is wel vermeldenswaard. Ook SELLERS e.a. (1970) vonden slechts bij 8 (19%) van 42 patiënten met de ziekte van Graves bij wie de schildklierfunctie niet suppressibel was, LATS; het percentage patiënten bij wie LATS werd aangetroffen in hun gehele serie van 248, bedroeg 37%. De criteria waarop zij suppressibiliteit beoordeelden werden niet vermeld. De auteurs meenden op grond van deze gegevens te kunnen concluderen dat LATS niet de oorzaak is van de ziekte van Graves. Het is overigens niet te verwachten dat een lineaire correlatie tussen LATS-titer en opneming van  $^{131}\text{J}$  door de schildklier tijdens T3, gevonden zal worden. Factoren als de mate waarin de schildklier op de LATS-prikkel kan reageren (eventueel aanwezige thyroïditis; zie volgende sub-paragraaf) en waarschijnlijk ook het jodidegehalte van het plasma (zie sub-paragraaf c en hoofdstuk VI, blz. 106) spelen hierbij immers een belangrijke rol.

Bij hyperthyreoidie tengevolge van een autonoom hyperfunctionerende nodus heeft T3 evenmin een remmend effect op de schildklieractiviteit. Ook bij deze patiënten immers is de TSH-spiegel in het bloed reeds verlaagd tengevolge van de verhoogde hormoonproductie door de autonoom functionerende nodus (LEMARCHAND-BERAUD e.a. 1967).

#### *b. Niet-suppressibele schildklierfunctie bij euthyreote patiënten*

Sommige patiënten die klinisch en blijkens het PBI euthyreoot zijn, blijken toch een niet-suppressibele schildklierfunctie te hebben. Dit hoeft echter niet als een vals negatief \* resultaat gezien te worden. Men zou zich kunnen voorstellen dat dergelijke patiënten toch lijden aan de ziekte van Graves, maar dat de LATS-titer bij hen niet hoog genoeg is om een hyperthyreoidie te bewerkstelligen, en slechts de normale werking van TSH vervangt (ADAMS 1965). Ook kan het zijn dat de schildklier ondanks een hoge LATS-titer in het bloed niet meer tot hyperactiviteit in staat is door een tegelijkertijd bestaande thyroïditis (LIDDLE e.a. 1965; WYSE e.a. 1968). Na toediening van TSH neemt de opneming van  $^{131}\text{J}$  door de schildklier dan ook niet toe (LIDDLE e.a. 1965;

\* Met negatief wordt bedoeld dat normale remming (positieve Wernertest) door T3 niet mogelijk is

ADAMS e.a. 1969). Bij dergelijke patiënten met een 'euthyroid Graves' disease' is de opneming en verwerking van  $^{131}\text{J}$  kwantitatief uiteraard normaal. Een dergelijke niet-suppressibele schildklierfunctie bij euthyreoidie wordt met name nogal eens gezien bij patiënten met exoftalmus (WERNER 1955; GUINET en DESCOUR 1962; EVERSMAAN e.a. 1966; HALL e.a. 1967, 1970). Het niet-suppressibel zijn van de schildklierfunctie is dan een argument voor de stelling dat deze patiënten lijden aan de oftalmopathie van de ziekte van Graves. HALL e.a. stelden reeds in 1961 vast dat bij patiënten met oftalmopathie de frekwentie van voorkomen van schildklier-antilichamen significant hoger is dan bij patiënten met hyperthyreoidie zonder exoftalmus. EVERSMAAN e.a. (1966) vonden bij 2 van 15 patiënten met oftalmopathie van wie 14 euthyreoot en één patiënt hypothyreoot was, bij histologisch onderzoek van de schildklier tekenen van thyroiditis. Bij 5 van de overige 13 patiënten bestond een hoge titer van antilichamen tegen thyreoglobuline. WYSE e.a. (1968) vonden bij 10 patiënten met oftalmopathie die euthyreoot waren, bij histologisch onderzoek van de schildklier tekenen van thyroiditis. Ook HALL e.a. (1970) vonden dat de frekwentie van voorkomen van schildklier-antilichamen bij 26 patiënten met 'ophthalmic Graves' disease' significant hoger was dan bij normalen. Deze gegevens suggereren dat bij patiënten met oftalmopathie die euthyreoot zijn dikwijls een thyroiditis bestaat. Hierdoor zou men dus de bevinding dat de schildklierfunctie bij deze patiënten vaak niet suppressibel is (en dus mogelijk onder invloed staat van LATS) terwijl er toch euthyreoidie bestaat, kunnen verklaren. Aangezien de oftalmopathie waarschijnlijk niet wordt veroorzaakt door LATS (zie hoofdstuk I, blz. 17) en ook kan voorkomen zonder dat LATS aantoonbaar is, kan bij dergelijke patiënten de schildklierfunctie echter ook normaal suppressibel zijn (McKENZIE en McCULLAGH 1968; GUINET en DESCOUR 1962; HALL e.a. 1967, 1970).

Een andere reden waarom bij euthyreote patiënten de schildklierfunctie niet normaal suppressibel kan zijn, is de aanwezigheid van een of meer dan één autonome nodus (warme nodus, zie hoofdstuk I, blz. 20). WERNER en SPOONER (1955) noemden deze mogelijkheid reeds in hun oorspronkelijke publicatie. Door toediening van T<sub>3</sub> zal men in dergelijke gevallen het normaal functionerende schildklierweefsel kunnen onderdrukken, de activiteit van de autonome nodi zal echter niet suppressibel zijn.

### *c. Schijnbaar niet-suppressibele schildklierfunctie*

Bij sommige klinisch euthyreote patiënten is toediening van schildklierhormoon gedurende iets langere tijd dan een week (2 à 3 weken) nodig om een normale remming van de  $^{131}\text{J}$ -opneming tot stand te brengen (GUINET en DESCOUR 1962). Dit betreft meestal patiënten met een verhoogde opneming van  $^{131}\text{J}$  als gevolg van jodide-gebrek of intra-thyreoidale stoornissen in de hormoonsynthese. Bij minstens een aantal van deze patiënten is een verhoogde TSH-spiegel in het bloed gevonden (BUTTFIELD e.a. 1966; ADAMS e.a. 1968; PISAREV e.a. 1970). Men kan zich voorstellen dat om deze verhoogde TSH-secretie te remmen, toediening van T3 gedurende langere tijd dan normaal nodig is.

Bovendien heeft de schildklier een intrinsiek adaptatie-mechanisme waardoor de opneming van jodide bij een verlaagd plasma-jodidegehalte in zekere mate kan stijgen, zonder dat hiervoor TSH nodig is (STUDER en GREER 1968). Ook wanneer men door toediening van T3 de TSH-secretie volledig zou onderdrukken, kan men dus bij patiënten met een gebrek aan jodide een hogere opneming van  $^{131}\text{J}$  meten dan bij normale personen. In hoofdstuk VI zal op dit probleem nog nader worden ingegaan.

### *d. De T3-proef na behandeling van de ziekte van Graves met subtotale strumectomie of radioactief jodium*

Na behandeling van de ziekte van Graves met  $^{131}\text{J}$  of subtotale strumectomie kan een toestand van euthyreoidie ontstaan, terwijl de normale suppressibiliteit van de schildklierfunctie uitblijft. De schildklier is dan door de ablatieve behandeling niet meer tot hyperfunctie in staat, doch staat vermoedelijk nog wel onder invloed van LATS. Ook kan door een van beide behandelingswijzen zoveel schildklierweefsel zijn weggenomen dat de aanwezige LATS-titer niet meer voldoende is om de hormoonproductie op een normaal niveau te handhaven. Doordat in een dergelijk geval additieve TSH-stimulatie ontstaat, wordt de schildklierfunctie weer gedeeltelijk of geheel suppressibel (ADAMS 1965). Het feit dat na subtotale strumectomie of behandeling met  $^{131}\text{J}$  de suppressibiliteit meestal terugkeert (WERNER 1956; ECKERT e.a. 1961; HALES e.a. 1961), zou er op kunnen wijzen dat laatstgenoemde gang van

zaken (additieve  $T_{SH}$ -stimulering) het frekwentst voorkomt. Ook zou terugkeer van suppressibiliteit een gevolg kunnen zijn van (spontane?) daling van de LATS-titer.

## § 2. DE PROGNOTISCHE WAARDE VAN DE SUPPRESSIE-PROEF NA BEHANDELING VAN DE HYPERTHYREOIDIE

### a. *De T3-proef na behandeling met thyreostatica*

#### 1. Inleiding

Indien men de in de vorige paragraaf besproken hypothese dat door middel van een onderzoek met  $^{131}\text{J}$  tijdens T3 het effect van LATS op de schildklier wordt gemeten aanvaardt, zou men zich kunnen voorstellen dat indien de schildklierfunctie aan het einde van de behandeling met thyreostatica normaal suppressibel (opneming van  $^{131}\text{J}$  minder dan 20% van de toegediende dosis) is geworden, geen LATS meer aanwezig is. In deze situatie zou een duurzame remissie verwacht mogen worden.

Indien na stoppen van de behandeling de opneming van  $^{131}\text{J}$  tijdens T3 niet blijkt te zijn gedaald, met andere woorden als de schildklierfunctie in het geheel niet suppressibel is, is het ziekteproces nog actief, ondanks het feit dat er door de behandeling met thyreostatica klinisch euthyreoidie bestaat. Voordat de hyperthyreoidie weer manifest wordt, zal enige tijd verlopen (zie hoofdstuk I, blz. 32). Van een echt recidief kan in dergelijke gevallen dus nauwelijks gesproken worden; het ziekteproces is in feite niet in remissie geweest.

Suppressibiliteit van de schildklierfunctie is echter geen alles of niets fenomeen, en tussen niet-suppressibele schildklierfunctie en normaal suppressibele schildklierfunctie zal men, waarschijnlijk gedeeltelijk afhankelijk van de LATS-titer, verschillende maten van suppressibiliteit aan kunnen treffen. Indien bij het tracer-onderzoek na het beëindigen van de behandeling met thyreostatica, tijdens T3, uitkomsten worden gevonden als bij gezonde personen (zonder toediening van T3), met andere woorden indien het onderzoek met  $^{131}\text{J}$  op euthyreoidie wijst, kan men stellen dat op dat moment geen overmaat van schildklierhormoon geproduceerd wordt. Er kan dan nog wel LATS aanwezig zijn,

echter niet in voldoende hoge titer om een hyperfunctie van de schildklier te bewerkstelligen. De behandeling met thyreostatica zou dan gestopt kunnen worden. NOGUCHI e.a. (1964) en PINCHERA e.a. (1969) vonden dat LATS-titers tijdens behandeling met thyreostatica kunnen dalen. Bij een dalende titer zal een gedeeltelijk suppressibele schildklierfunctie zoals boven genoemd, gevonden kunnen worden.

De criteria nu, die aan de suppressie-test moeten worden aangelegd om met behulp daarvan op een zo vroeg mogelijk tijdstip tijdens de behandeling met thyreostatica een redelijke voorspelling te kunnen doen over het beloop en de kans op een blijvende remissie na het staken van de medicamenteuze behandeling, worden in de literatuur verschillend opgegeven.

## 2. De opgegeven criteria voor een suppressibele schildklierfunctie aan het einde van een behandeling met thyreostatica en de correlatie met een duurzame remissie

VANDER LAAN stelde reeds in 1957 vast dat na een succesvolle behandeling van hyperthyreoidie met thyreostatica *normale* suppressibiliteit niet altijd hoeft terug te keren. Van 12 euthyreote patiënten die 6 tot 12 jaar tevoren waren behandeld met thyreostatica, bleek bij 2 de schildklierfunctie niet normaal suppressibel te zijn. Bij deze patiënten was de opneming van  $^{131}\text{J}$  kwantitatief wel normaal, respectievelijk 41 en 46% van de toegediende dosis na 24 uur.

CASSIDY (1965) behandelde 53 patiënten gedurende 1 jaar met thyreostatica, waarna een suppressie-test werd verricht. Hij concludeerde dat indien de opneming van  $^{131}\text{J}$  na schildklierhormoon kleiner dan 30% van de toegediende dosis was, de kans op recidief slechts 5,5% was. Wanneer de  $^{131}\text{J}$ -opneming na toediening van schildklierhormoon groter was dan 50% van de toegediende dosis, trad echter bij 84% van de patiënten een recidief op.

FRIIS (1965) behandelde 37 patiënten met thyreostatica. Op verschillende tijdstippen tijdens de behandeling werd een T3-proef uitgevoerd. De thyreostatica werden tijdens deze proef echter niet gestopt. Suppressibiliteit werd geacht aanwezig te zijn indien de zogenaamde



K-waarde \* groter dan 1,40 was. Tien patiënten bij wie de schildklierfunctie niet suppressibel bleek, recidiveerden allen na stoppen van de behandeling. Bij 27 patiënten bleek de schildklierfunctie wel suppressibel te zijn. Van hen bleven er 20 in remissie, terwijl de ziekte bij 7 patiënten toch recidiveerde. De conclusie van de auteur dat de suppressie-test slechts beperkte prognostische waarde heeft, dient echter kritisch te worden gezien, aangezien door het gebruik van thyreostatica hoge TSH-spiegels kunnen zijn opgetreden (LEMARCHAND-BERAUD e.a. 1967), ook wanneer het PBI niet meetbaar beneden normale waarden daalt (ODELL e.a. 1965).

Men moet dan wel aannemen dat door de behandeling met thyreostatica tijdelijk een geringe daling van de spiegel van schildklierhormoon beneden normale waarden is opgetreden. Door de hierdoor optredende 'additieve' TSH-stimulering kan de blokkade van de hormoonproductie echter weer gedeeltelijk worden opgeheven. MITCHELL e.a. (1961) toonden dit aan bij normale proefpersonen: exogeen toegediend TSH kon de door thioureum geblokkeerde opneming van  $^{131}\text{J}$  door de schildklier, weer verhogen. Additieve TSH-secretie treedt uiteraard het duidelijkst op wanneer door ablatieve behandeling van hyperthyreoidie een hypofunctie van de schildklier is ontstaan. Zo zagen ADAMS en KENNEDY (1965) dat bij een patiënte die door behandeling met  $^{131}\text{J}$  hypothyreoot geworden was, naast de tevoren reeds aanwezige hoge titer LATS een ongeveer 10 maal verhoogd gehalte aan TSH in het bloed ontstond.

Wanneer men de suppressie-test uitvoert tijdens behandeling met thyreostatica, zoals door FRIIS gedaan wordt, of direct na stoppen hiervan, zal de door TSH veroorzaakte opneming van  $^{131}\text{J}$  door T3 te remmen zijn. Wanneer men deze door TSH veroorzaakte  $^{131}\text{J}$ -opneming als uitgangswaarde beschouwt, zou men ten onrechte van normale suppressibiliteit kunnen spreken.

ALEXANDER e.a. (1967) beoordeelden de suppressibiliteit door metingen van de opneming van  $^{132}\text{J}$ , 20 minuten na intraveneuze injectie van een speurdosis van dit isotoop. Deze vroege opneming van radioactief jodium wordt niet geblokkeerd door thyreostatica (THOMAS e.a. 1960). Van 26 patiënten bleek de schildklierfunctie bij 17 na een half jaar behandeling met carbimazol en T3 suppressibel, dat wil zeggen de vroege  $^{132}\text{J}$ -opneming daalde tot 50% van de uitgangswaarde vóór

$$* K = \frac{4\text{-u. opneming v. } ^{131}\text{J vóór T3}}{4\text{-u. opneming v. } ^{131}\text{J na T3}} + \frac{24\text{-u. opneming v. } ^{131}\text{J vóór T3}}{24\text{-u. opneming v. } ^{131}\text{J na T3}}$$

behandeling. Gemiddeld werden deze patiënten 11 maanden met carbimazol en T3 behandeld. Na het stoppen van de carbimazol bleven zij allen in remissie. Bij 9 patiënten bij wie de schildklierfunctie na een half jaar niet suppressibel bleek, was dit na 1 jaar evenmin het geval. Na het staken van de medicamenteuze behandeling recidiveerde de ziekte bij 7 van deze 9 patiënten. De controle na het beëindigen van de behandeling was voor alle patiënten vrij kort, gemiddeld 5 maanden. In een latere publicatie beschreven dezelfde auteurs 36 patiënten die gedurende een jaar behandeld werden met carbimazol en T3 (ALEXANDER e.a. 1969a). Vijfentwintig van deze 36 patiënten hadden na een jaar, tijdens T3, een normale vroege opneming van  $^{132}\text{J}$  (opneming kleiner dan 8% van de toegediende dosis). Driëntwintig van hen bleven na stoppen van de toediening van carbimazol in remissie terwijl 2 patiënten toch recidiveerden. De nacontrole bedroeg gemiddeld 10 maanden. Bij alle 11 patiënten bij wie de schildklierfunctie na een jaar behandeling met carbimazol en T3 niet suppressibel was, recidiveerde de hyperthyreoidie na stoppen van de medicatie. De auteurs concludeerden, dat na behandeling met thyreostatica en T3 een opneming van  $^{131}\text{J}$ , tijdens T3, in het euthyreote gebied ('normal range') een teken is dat een remissie is ingetreden. Bij de twee patiënten bij wie toch een recidief optrad, werd dit toegeschreven aan een 'second episode of thyrotoxicosis', in tegenstelling tot het recidief bij de patiënten die niet suppressibel waren. In deze laatste gevallen spraken de auteurs van een 'persistence of the first unremitting episode of thyrotoxicosis'.

Onlangs werden door dezelfde groep van onderzoekers hun laatste resultaten bij in totaal 93 patiënten medegedeeld (ALEXANDER e.a. 1970). Eennenvijftig patiënten hadden na gemiddeld 13 maanden behandeling met carbimazol en T3, een normale opneming van  $^{132}\text{J}$  na 20 minuten. Vijfendertig van hen bleven in remissie, terwijl 16 patiënten, gemiddeld 6,5 maand na het stoppen van de behandeling met carbimazol, toch een recidief kregen. De nacontrole van de gehele groep patiënten was nu gemiddeld 20 maanden. Bij alle patiënten bij wie de schildklierfunctie na 13 maanden suppressibel was, was ook na 6 maanden behandeling reeds suppressibiliteit aantoonbaar. De auteurs suggereerden opnieuw dat bij de 16 patiënten bij wie de ziekte toch recidiveerde, sprake was van een 'second episode'. Zij concludeerden, dat indien na 6 maanden behandeling met thyreostatica geen suppressibili-

teit aantoonbaar is, chirurgische behandeling of behandeling met  $^{131}\text{J}$  de voorkeur verdient.

HALES e.a. (1969) onderscheidde na 3-4 maanden behandeling met thyreostatica 3 groepen patiënten. Bij de eerste groep (26 patiënten) bleek de vroege opneming van  $^{131}\text{J}$  in de schildklier gedaald te zijn tot het euthyreote niveau. Bij de tweede groep (11 patiënten) was de opneming nog steeds te hoog, maar wel te onderdrukken. Suppressibiliteit werd geacht aanwezig te zijn wanneer de opneming van  $^{131}\text{J}$  na toediening van T4 minder dan  $2/3$  was van de uitkomst voor T4. De derde groep (26 patiënten) hield eveneens een verhoogde opneming, die echter niet suppressibel was. De frekwentie van recidief bij de drie groepen patiënten was na het stoppen van de behandeling met thyreostatica respectievelijk 3,8, 27,3 en 50%. De auteurs menen dat hun bevindingen niet overeenkomen met die van ALEXANDER e.a. (1967), die immers na behandeling met thyreostatica slechts twee groepen patiënten vonden, een met en een zonder suppressibele schildklierfunctie. In tegenstelling tot HALES e.a. menen wij dat hun bevindingen bij de tweede groep patiënten verklaard kunnen worden door relatieve overbehandeling met thyreostatica en daardoor optredende TSH-secretie. Tijdens behandeling met thyreostatica kan men hierdoor een verhoogde vroege  $^{131}\text{J}$ -opneming meten ('rebound effect', STUDER e.a. 1964; IFF e.a. 1967) die met T4 gedeeltelijk suppressibel zal zijn. Het door de auteurs gebruikte argument dat het normale PBI bij de tweede groep patiënten tegen overbehandeling met thyreostatica pleit, lijkt niet juist, aangezien zoals boven uiteengezet door de verhoogde TSH-secretie de blokkering van de hormoonsynthese weer gedeeltelijk kan worden opgeheven, zodat het PBI-gehalte van het plasma vrijwel normaal kan uitvallen. De patiënten uit deze groep behoren ons inziens dan ook in feite tot de eerste of de derde groep, al naar gelang de kwantitatieve uitkomst van de opneming van  $^{131}\text{J}$  tijdens exogeen thyroxine (WILS en KLOPPENBORG 1970b).

### 3. Beschouwingen

De uitvoering van de suppressie-test en de criteria voor suppressibiliteit na behandeling van de ziekte van Graves met thyreostatica worden in de literatuur verschillend opgegeven.

Sommige auteurs bepalen het percentage suppressie t.o.v. de uitkomst van het onderzoek met  $^{131}\text{J}$  tijdens de toediening van thyreostatica (FRIIS 1965; HALES e.a. 1969). De op deze wijze gevonden mate van suppressie kan zoals uiteengezet vals positieve uitkomsten geven. Beter is het bepalen van de mate van suppressie t.o.v. de uitkomst vóór behandeling zoals door ALEXANDER en zijn groep gedaan wordt. Deze auteurs meenden, wanneer de opneming van  $^{131}\text{J}$  na 20 minuten tijdens T3 in de 'normal range' lag, de behandeling met thyreostatica te kunnen stoppen. Ook wanneer bij het 'conventionele' onderzoek met  $^{131}\text{J}$ , tijdens T3, uitkomsten in de 'normal range' (d.w.z. uitkomsten als bij gezonden zonder T3) gevonden worden, kan de behandeling met thyreostatica wellicht gestopt worden. Doorbehandeling tot geheel normale suppressibiliteit is opgetreden kan dan achterwege worden gelaten. Wij hebben in ons eigen onderzoek, dat in het volgende hoofdstuk besproken zal worden, dit laatste criterium voor suppressibiliteit gebruikt en op zijn waarde getoetst.

b. *De T3-proef na behandeling met subtotale strumectomie of  $^{131}\text{J}$*

Na behandeling van hyperthyreoidie met subtotale strumectomie of  $^{131}\text{J}$ , zal *wanneer klinisch euthyreoidie is ingetreden* de prognostische waarde van de suppressie-test niet groot zijn. Wanneer suppressibiliteit aantoonbaar is, zal de kans op recidiveren van de hyperthyreoidie waarschijnlijk gering zijn. Indien geen suppressibiliteit aanwezig is, hoeft dit echter niet te betekenen dat een recidief zal optreden (zie § 1). WERNER (1956) onderzocht 66 patiënten die 1 tot 8 jaar na therapie met  $^{131}\text{J}$  in remissie waren. Slechts bij 18 van hen was de T3-proef normaal ( $^{131}\text{J}$ -opneming na T3 lager dan 20%). Van 27 patiënten in remissie na subtotale strumectomie was de T3-proef bij 17 normaal. ECKERT e.a. (1960) onderzochten 8 patiënten die gedurende 9 tot 90 maanden euthyreoot waren na behandeling met  $^{131}\text{J}$ . Vier van hen hadden een normaal suppressibele schildklierfunctie ( $^{131}\text{J}$ -opneming na T3 lager dan 20% van de toegediende dosis), bij de 4 overigen daalde de  $^{131}\text{J}$ -opneming na T3 niet voldoende. De gegevens van deze beide auteurs illustreren dus dat niet-suppressibele schildklierfunctie jaren na behandeling met  $^{131}\text{J}$  of subtotale strumectomie kan voorkomen terwijl

er euthyreoidie bestaat. Uiteraard was de opneming van  $^{131}\text{J}$  bij deze patiënten, dit blijkt uit de door beide auteurs verstrekte gegevens, normaal.

WERNER (1956) stelde ook vast dat naarmate tussen de behandeling van de hyperthyreoidie en het verrichten van de suppressie-test meer tijd verstreken was, het aantal patiënten met normaal suppressibele schildklierfunctie toenam. Ook HALES e.a. (1961) vonden dat van 14 patiënten die 12 tot 24 weken na behandeling met  $^{131}\text{J}$  euthyreoot waren, er slechts 7 een normaal suppressibele schildklierfunctie hadden. Van 16 patiënten die meer dan 36 weken na therapie met radioactief jodium euthyreoot waren, was bij 13 de T3-test normaal. Deze gegevens zouden erop kunnen wijzen dat na behandeling met radioactief jodium of subtotale strumectomie de LATS-titer na verloop van tijd de neiging heeft te dalen.

# DE TRIJODOOTHYRONINE-SUPPRESSIE-PROEF: EEN PROSPECTIEF ONDERZOEK NAAR DE WAARDE ERVAN VOOR DE BEHANDELING VAN PATIËNTEN MET DE ZIEKTE VAN GRAVES \*

## § 1. INLEIDING

Indien het suppressibel worden van de schildklierfunctie de kans op een blijvende remissie, na beëindigen van de behandeling met thyreostatica groot maakt (zie hoofdstuk IV), zou men op grond van de resultaten van het in hoofdstuk II besproken retrospectieve onderzoek verwachten, dat de schildklierfunctie van patiënten met een zichtbaar ver-grote schildklier zelden en van patiënten zonder of met geringe (d.w.z. niet zichtbare) schildkliervergroting in ongeveer 2/3 der gevallen suppressibel wordt.

Het doel van het eigen onderzoek was dan ook tweeledig:

- a. na te gaan of suppressibel worden van de schildklierfunctie tijdens behandeling met thyreostatica inderdaad de kans op een blijvende remissie groot maakt;
- b. na te gaan of de groep patiënten bij wie de schildklierfunctie suppressibel werd doorgaans een niet zichtbare schildklier had en de groep die niet suppressibel werd doorgaans een belangrijk ver-grote schildklier.

## § 2. PATIËNTEN EN METHODEN

### a. *De onderzochte patiënten*

In de periode van begin 1967 tot medio 1969 werden 69 nieuwe

\* De eerste resultaten van dit onderzoek werden reeds gepubliceerd (WILS en KLOPPENBORG 1970d).

patiënten met de ziekte van Graves onderzocht. Dertien patiënten werden direct met radioactief jodium behandeld: 4 van hen hadden een recidief na een elders verrichte subtotale strumectomie, 4 patiënten hadden een recidief na elders ingestelde thyreostatische behandeling en 5 patiënten kregen om verschillende redenen primair radioactief jodium (zie hoofdstuk VI). Bij 11 patiënten werd primair een subtotale strumectomie verricht (chirurgische afdeling St. Radboudziekenhuis, hoofd: Prof. Dr. W. J. H. Schmidt) wegens een struma met mechanische bezwaren. De overige 45 patiënten werden primair met thyreostatica behandeld, van hen kwamen 5 elders onder controle. De resterende 40 patiënten vormen de groep, waarop dit onderzoek betrekking heeft. Bij alle patiënten werd de diagnose gesteld op klinische gronden en gesteund door de bepaling van de opneming van  $^{131}\text{J}$  door de schildklier en/of door bepaling van het PBI. Bij de enkele patiënten (zie tabel XV) bij wie de opneming van  $^{131}\text{J}$  of het PBI om technische of andere redenen ontbreekt was de diagnose hyperthyreoidie op grond van de overige gegevens voldoende zeker.

Opgemerkt zij nog dat de klachten en symptomen van de 40 onderzochte patiënten niet afweken van de gebruikelijke; zij worden hier dan ook niet uitvoerig beschreven. Wel zij vermeld dat exoftalmus bij 14 patiënten voorkwam; pretibiaal myxoedeem werd niet waargenomen. Exoftalmus werd geacht aanwezig te zijn wanneer de Hertelwaarden van een of beide ogen 21 mm of meer bedroegen. Volgens INGBAR en WOEBER (1968) kunnen Hertelwaarden van 20 mm als de bovengrens van normaal worden beschouwd. De Hertelwaarden werden door ons zelf gemeten.

## b. *De gebruikte methoden*

### 1. Het onderzoek met $^{131}\text{J}$ \*

#### i. Inleiding

De  $^{131}\text{J}$ -opneming in de schildklier werd gemeten 3 en 24 uur na

\* De metingen werden verricht in het isotopen-laboratorium (hoofd: Dr. J. A. Flendrig) van de kliniek voor inwendige ziekten. Voor de theoretische achtergrond van deze onderzoeksmethode zij verwezen naar Silver (1962b), Wayne e.a. (1964) en Gimlette (1967).

orale toediening van  $10 \mu\text{C Na } ^{131}\text{J}$ , met behulp van een  $2 \times 2$  inch met thallium geactiveerd NaJ-scintillatie-kristal, waaraan gekoppeld een eenkanaals spectrometer-scaler (merk: Tracerlab) volgens de richtlijnen zoals opgesteld door de International Atomic Energy Agency (1962). Van de bepaling van de  $^{131}\text{J}$ -activiteit in de urine werd afgezien. De bepaling hiervan is bij poliklinisch onderzoek belastend voor de patiënt en geeft niet meer diagnostische informatie.

Vierentwintig uur en 48 uur na toediening van de speurdosis werd de totale activiteit van  $^{131}\text{J}$  in 3 ml bloed of plasma bepaald, waarbij van een  $3 \times 3$  inch put-kristal gebruik werd gemaakt. Hiertoe werd 3 ml bloed of plasma gedurende 20 minuten geteld. De blanco ('background')-activiteit werd bepaald door 3 ml water gedurende 20 minuten te tellen. De blanco-activiteit bedroeg in ons laboratorium gemiddeld 32 counts per minuut, met een spreidingsbreedte van 27 tot 48. Na aftrek van de blanco-activiteit werd het resterende aantal counts vergeleken met de toegediende speurdosis (standaard). De standaard werd eerst met water aangevuld tot een liter, waarna 3 ml hiervan eveneens gedurende 20 minuten geteld werd. Deling van het aantal counts per minuut in 3 ml bloed of plasma door het aantal counts per minuut in 3 ml (verdunde) standaard, geeft de  $^{131}\text{J}$ -activiteit in bloed of plasma uitgedrukt in % van de toegediende dosis per liter bloed of plasma.

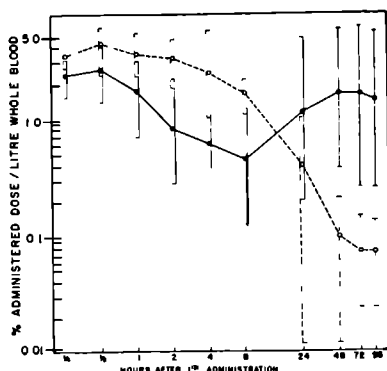


Fig. 7. Totale radioactiviteit (anorganisch  $^{131}\text{J}$  en  $\text{PB}^{131}\text{I}$ ) in bloed na speurdoses  $^{131}\text{J}$ . o . . . . . o = euthyreote personen; ● — ● = hyperthyreote personen. De gemiddelde waarden en de spreidingsbreedten zijn aangegeven. (Met toestemming van de auteur en de uitgevers ontleend aan SILVER, Radioactive isotopes in medicine and biology, blz. 50, 1962).



De totale activiteit van  $^{131}\text{J}$  in het bloed na orale toediening van een speurdosis  $^{131}\text{J}$  wordt gevormd door een tweetal radioactief gemerkte verbindingen.

1. Het radioactief jodide dat werd toegediend en dat nog niet uit het bloed is geklaard (anorganisch  $^{131}\text{J}$ ).
2. Radioactief jodium dat door de schildklier reeds is ingebouwd in schildklierhormoon. Deze fractie is aan plasma-eiwit gebonden ( $\text{PB}^{131}\text{I}$ ).

Onder normale omstandigheden is 24 uur na toediening van een speurdosis de tweede fractie nog nauwelijks gevormd, en bestaat de totale activiteit van  $^{131}\text{J}$  dus nog voornamelijk uit de anorganische fractie. Indien men de totale activiteit in het plasma bepaalt zal deze hoger zijn dan in het bloed. Het jodide-ion kan de erythrocytenmembraan weliswaar passeren (RALL e.a. 1950), en zich over het intracellulaire water als in het plasma verdelen, maar omdat het watergehalte van de erythrocyten ongeveer 65% is, zal zich in een bepaald volume erythrocyten ongeveer 65% van de activiteit van anorganisch  $^{131}\text{J}$ , die in een gelijk volume plasma aanwezig is, bevinden.

Achtenveertig uur na toediening van de speurdosis is onder normale omstandigheden slechts een zeer geringe hoeveelheid organisch  $^{131}\text{J}$  ( $\text{PB}^{131}\text{I}$ ) gevormd, terwijl de activiteit van anorganisch  $^{131}\text{J}$  verder is afgenomen. De activiteit van organisch  $^{131}\text{J}$  bevindt zich wél uitsluitend in het plasma.

De totale  $^{131}\text{J}$ -activiteit in bloed of plasma zal na 48 uur bij gezonde personen dus niet hoger zijn dan na 24 uur. In figuur 7, ontleend aan het werk van SILVER (1962b), wordt het gemiddelde beloop van de totale activiteit van  $^{131}\text{J}$  in het bloed bij gezonden weergegeven en vergeleken met het gemiddelde beloop bij patiënten met hyperthyreoidie. Duidelijk blijkt dat bij patiënten met hyperthyreoidie de  $^{131}\text{J}$ -activiteit in bloed na 48 uur gemiddeld hoger is dan na 24 uur, in tegenstelling tot de bevindingen bij euthyreote patiënten. De auteur geeft slechts de gemiddelde waarden en de spreidingsbreedten op, de individuele waarden worden niet opgegeven.

## ii. Eigen resultaten

Het onderzoek met  $^{131}\text{J}$  werd door ons verricht bij 156 personen zonder schildklierziekten. Van hen waren 106 vrouwen en 50 mannen; zij varieerden in leeftijd van 16 tot 74 jaar. Tabel X toont de resultaten van het tracer-onderzoek bij deze groep personen (normale waarden). De totale activiteit van  $^{131}\text{J}$  in bloed, 48 uur na toediening van de speurdosis, bleek bij deze 156 personen zonder schildklierziekten bijna altijd lager te zijn dan dezelfde activiteit na 24 uur. Hetzelfde geldt voor 37 personen zonder schildklierziekten bij wie later de totale activiteit van  $^{131}\text{J}$  in plasma werd gemeten. Slechts in 4 gevallen werd een lichte stijging van de activiteit gevonden, respectievelijk van 0,01% en 0,05% van de dosis per liter bloed en van 0,01% en 0,08% van de dosis per liter plasma.

T a b e l X: RESULTATEN VAN HET ONDERZOEK MET  $^{131}\text{J}$  BIJ PROEFPERSONEN EN PATIËNTEN ZONDER SCHILDKLIERZIEKTEN

Opneming van $^{131}\text{J}$ na 3 uur (n = 156)	(% dosis)	gemiddelde $\pm$ S.D. spreidingsbreedte	15 $\pm$ 6 5 — 30
Opneming van $^{131}\text{J}$ na 24 uur , (n = 156)	(% dosis)	gemiddelde $\pm$ S.D. spreidingsbreedte	34 $\pm$ 9 10 — 59
Totale activiteit van $^{131}\text{J}$ in bloed na 24 uur (n = 156)	(% dosis/l)	gemiddelde $\pm$ S.D. spreidingsbreedte	0,24 $\pm$ 0,27 0,01 — 1,5
Totale activiteit van $^{131}\text{J}$ in bloed na 48 uur (n = 156)	(% dosis/l)	gemiddelde $\pm$ S.D. spreidingsbreedte	0,09 $\pm$ 0,16 0 — 1,0
Totale activiteit van $^{131}\text{J}$ in plasma na 24 uur (n = 37)	(% dosis/l)	gemiddelde $\pm$ S.D. spreidingsbreedte	0,46 $\pm$ 0,64 0,03 — 3,64
Totale activiteit van $^{131}\text{J}$ in plasma na 48 uur (n = 37)	(% dosis/l)	gemiddelde $\pm$ S.D. spreidingsbreedte	0,20 $\pm$ 0,41 0,02 — 2,50

Tabel XI: RESULTATEN VAN HET ONDERZOEK MET  $^{131}\text{J}$  BIJ PATIËNTEN MET ONBEHANDELDE ZIEKTE VAN GRAVES

Opneming van $^{131}\text{J}$ na 3 uur (n = 50)	(% dosis)	gemiddelde $\pm$ S.D. spreidingsbreedte	54 $\pm$ 17 26 — 82
Opneming van $^{131}\text{J}$ na 24 uur (n = 50)	(% dosis)	gemiddelde $\pm$ S.D. spreidingsbreedte	63 $\pm$ 9 50 — 82
Totale activiteit van $^{131}\text{J}$ in bloed na 24 uur (n = 50)	(% dosis/l)	gemiddelde $\pm$ S.D. spreidingsbreedte	0,40 $\pm$ 0,35 0,1 — 1,5
Totale activiteit van $^{131}\text{J}$ in bloed na 48 uur (n = 50)	(% dosis/l)	gemiddelde $\pm$ S.D. spreidingsbreedte	0,66 $\pm$ 0,52 0,1 — 1,9
Totale activiteit van $^{131}\text{J}$ in plasma na 24 uur (n = 8)	(% dosis/l)	gemiddelde $\pm$ S.D. spreidingsbreedte	0,2 — 1,9
Totale activiteit van $^{131}\text{J}$ in plasma na 48 uur (n = 8)	(% dosis/l)	gemiddelde $\pm$ S.D. spreidingsbreedte	0,5 — 2,5

De resultaten van het tracer-onderzoek bij 58 patiënten met de ziekte van Graves zijn in tabel XI bijeen gezet.

Bij alle patiënten met hyperthyreoidie bleek de activiteit van  $^{131}\text{J}$  in bloed of plasma 48 uur na toediening van de speurdosis hoger dan na 24 uur. Bij twee patiënten werd een stijging gevonden van slechts 0,05 respectievelijk 0,06%. Bij de overige patiënten steeg de activiteit meer dan 0,10% van de toegediende dosis.

In figuur 8 is het beloop van de activiteit van  $^{131}\text{J}$  in bloed en plasma bij de door ons onderzochte patiënten weergegeven. Zoals uit deze figuur blijkt geeft het verschil tussen de 48-uurs en de 24-uurs activiteit van  $^{131}\text{J}$  in bloed of plasma een goede scheiding tussen patiënten met hyperthyreoidie en gezonde personen.

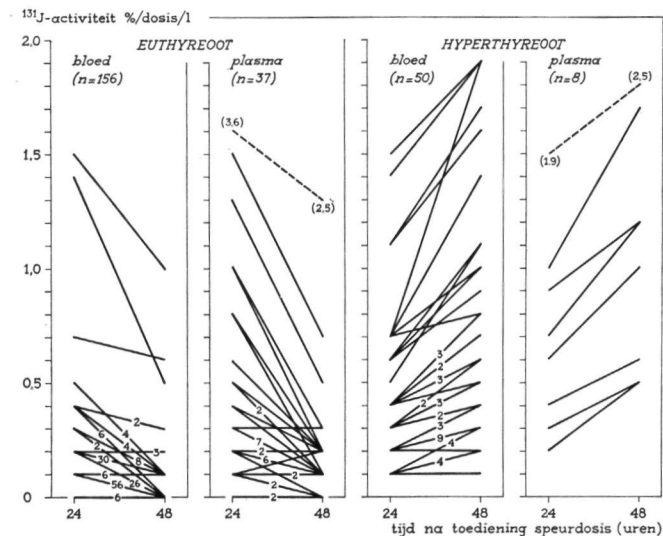


Fig. 8. De activiteit van  $^{131}\text{J}$  in bloed of plasma, 24 uur en 48 uur na toediening van de speurdosis bij euthyreote patiënten (normale waarden) en bij patiënten met de ziekte van Graves. Alle uitkomsten zijn afgerond tot tiende procenten.

De meeste auteurs (zie o.a. WAYNE 1954) bepalen het  $\text{PB}^{131}\text{I}$  24 uur of 48 uur na toediening van de speurdosis en onderscheiden op grond van de kwantitatieve waarde hiervan hyperthyreoidie van euthyreoidie. Vooral na 48 uur geeft het  $\text{PB}^{131}\text{I}$  eveneens een goede scheiding met slechts geringe overlap. Deze bepaling is echter meer

Tabel XII:  $^{131}\text{J}$ -OPNEMING DOOR DE SCHILDKLIER VOOR EN NA 7 DAGEN  
T3 BIJ PATIENTEN ZONDER SCHILDKLIERZIEKTEN

Patiënt geslacht leeftijd	PBI  ( $\mu\text{g}\%$ )	Opneming van $^{131}\text{J}$ vóór T3		Totale activiteit van $^{131}\text{J}$ in bloed vóór T3		Opneming van $^{131}\text{J}$ na T3		Totale activiteit van $^{131}\text{J}$ in bloed na T3	
		(% dosis)		(% dosis/l)		(% dosis)		(% dosis/l)	
		3 uur	24 uur	24 uur	48 uur	3 uur	24 uur	24 uur	48 uur
V 36	5,4	28	50	—	—	4	5	—	—
V 41	6,9	25	51	0.2	0.2	9	19	0.4	0.2
M 63	4,5	8	25	0.8	0.2	—	10	1.6	0.4
M 47	7,0	26	51	0.0	0.0	6	11	0.2	0.0
V 24	5,2	18	24	—	—	—	9	—	—
M 54	5,0	11	25	—	—	—	12	—	—
M 45	5,6	18	35	—	—	—	7	—	—
V 41	5,6	30	59	—	—	—	12	—	—
V 47	5,3	—	45	—	—	—	12	—	—
V 34	4,8	18	45	0.1	0.1	7	16	0.4	0.1
V 56	6,1	17	47	—	—	5	8	0.4	0.1
V 31	4,4	—	32	—	—	—	12	—	—
V 22	4,7	17	35	0.2†	0.1	4	5	0.5†	0.1

† =  $^{131}\text{J}$ -plasma-activiteit

bewerkelijk dan de bepaling van de totale  $^{131}\text{J}$ -activiteit in bloed of plasma, terwijl de toegediende speurdosis voor een bepaling van het  $\text{PB}^{131}\text{I}$  minstens  $25\ \mu\text{C}$  moet zijn. De bepaling van het verschil tussen de totale activiteit van  $^{131}\text{J}$  na 24 en 48 uur vonden wij in de literatuur niet gedocumenteerd. De in deze paragraaf vermelde resultaten laten zien dat met deze meting op een eenvoudige en betrouwbare wijze patiënten met hyperthyreoidie zijn te onderscheiden van gezonde personen.

## 2. De T3-suppressie-proef

### i. De T3-suppressie-proef vóór behandeling met thyreostatica van patiënten met hyperthyreoidie

Nadat een  $^{131}\text{J}$ -tracer-onderzoek verricht was, werd gedurende 7 tot 10 dagen T3 (Cytomel<sup>R</sup>) toegediend,  $3 \times 25\ \mu\text{g}$  per dag. Op de laatste dag van de T3-toediening werd het onderzoek met  $^{131}\text{J}$  herhaald. Bij de berekening van de opneming van  $^{131}\text{J}$  in de schildklier werd op de gebruikelijke wijze een correctie toegepast voor de nog resterende activiteit van het eerste tracer-onderzoek. Tabel XII toont de uitkomsten van de T3-proef bij 13 patiënten van de polikliniek zonder schildklierafwijkingen. De 24-uurs  $^{131}\text{J}$ -opneming bleek na toediening van T3 minder dan 20% van de toegediende dosis.

Bij de onderzochte patiënten met de ziekte van Graves was de  $^{131}\text{J}$ -opneming in de schildklier na T3 niet duidelijk lager dan voor toediening hiervan. Enkele malen was de opneming van  $^{131}\text{J}$  na T3 zelfs hoger, een verschijnsel waarop reeds door SHIZUME e.a. (1960) is gewezen. De verklaring hiervan is onbekend. In tabel XIII zijn de resultaten van het onderzoek met  $^{131}\text{J}$  voor en na toediening van T3 bij 18 patiënten met onbehandelde ziekte van Graves bijeen gezet. Zoals uit de tabel blijkt is niet alleen de opneming van  $^{131}\text{J}$  na T3 soms hoger dan voor toediening hiervan, maar ook de activiteit in bloed of plasma kan na T3 hogere waarden bereiken. Op dit verschijnsel is reeds de aandacht gevestigd door MAHAUX e.a. (1968). Deze auteurs menen deze waarneming te moeten verklaren doordat T3 de LATS-productie zou stimuleren waardoor de schildklieractiviteit zou toenemen, een verklaring waarvoor geen objectieve gegevens verstrekt worden en die ge-

Tabel XIII: RESULTATEN VAN DE T<sub>3</sub>-SUPPRESSIE-TEST BIJ PATIËNTEN MET ONBEHANDELDE ZIEKTE VAN GRAVES

Patiënt no.	Opneming van <sup>131</sup> J vóór T <sub>3</sub> (% dosis)		Totale activiteit van <sup>131</sup> J in bloed vóór T <sub>3</sub> (% dosis/l)		Opneming van <sup>131</sup> J na T <sub>3</sub> (% dosis)		Totale activiteit van <sup>131</sup> J in bloed na T <sub>3</sub> (% dosis/l)	
	3 uur	24 uur	24 uur	48 uur	3 uur	24 uur	24 uur	48 uur
1	65	78	—	—	65	73	0.1†	0.2
2	79	61	1.9†	2.5	82	62	2.1†	3.0
3	44	59	—	—	—	56	—	—
4	63	75	0.3†	0.5	68	84	0.6†	1.1
5	70	51	1.0	1.4	71	57	2.8†	4.0
6	37	54	0.4†	0.6	—	51	—	—
7	51	63	1.2†	1.7	61	64	0.9†	1.7
8	28	56	0.3	0.4	34	57	0.5	0.6
9	47	53	0.3†	0.4	—	49	—	—
10	45	67	0.4†	0.7	34	69	1.0†	1.3
11	47	61	0.3	0.4	53	63	0.7	0.8
12	—	54	0.1	0.2	43	54	0.2	0.3
13	—	53	0.1	0.2	43	61	0.2	0.3
14	65	70	1.0†	1.3	64	69	0.9†	1.2
15	78	59	2.8†	3.6	83	59	3.7†	4.8
16	74	—	—	—	79	73	2.0†	2.6
17	34	60	0.2†	0.3	35	71	0.4†	0.5
18	40	55	0.2†	0.4	52	72	0.4†	0.6

† = Totale <sup>131</sup>J-plasma-activiteit

heel speculatief is. Ook uit de waarnemingen van JAFFIOL e.a. (1969) blijkt dat niet zelden de organisch gebonden activiteit van  $^{131}\text{J}$  in het plasma na T3 hogere waarden bereikt dan ervoor. Deze auteurs geven hiervoor geen verklaring.

Het lijkt waarschijnlijk dat er een samenhang bestaat tussen de stijging van de opneming van  $^{131}\text{J}$  en de stijging van het  $\text{PB}^{131}\text{I}$  na T3. Een nadere analyse van dit merkwaardige verschijnsel is zeker gewenst.

## ii. De T3-suppressie-proef tijdens behandeling met thyreostatica van patiënten met hyperthyreoidie

Aangezien alle patiënten behandeld werden met de combinatie van 30 à 40 mg methimazol en 75  $\mu\text{g}$  T3 (zie blz. 94) behoefde voor de uitvoering van de T3-test tijdens deze behandeling slechts de methimazol-medicatie 48 uur voorafgaande aan het tracer-onderzoek gestopt te worden.

Na 48 uur heeft methimazol geen remmend effect meer op de schildklier, het reeds eerder besproken 'rebound'-fenomeen treedt immers reeds binnen 24 uur tot 48 uur na stoppen van toediening van thyreostatica op (SILVER 1962b; STUDER e.a. 1964). Om met meer zekerheid te onderzoeken of 48 uur na stoppen van methimazol de opneming van  $^{131}\text{J}$  niet meer verlaagd is hebben wij aan 5 patiënten zonder schildklierziekten gedurende 3 weken 40 mg methimazol per dag toegediend. Tabel XIV laat de opneming van  $^{131}\text{J}$  bij deze 5 personen voorafgaande aan en 48 uur na stoppen van de methimazol zien. Zoals blijkt was deze nooit verminderd, de duidelijk hogere opneming bij de tweede en vijfde patiënt is wel aan het 'rebound' effect te wijten.

## 3. De schildklier-scintigrafie

Schildklier-scintigrafie werd verricht met behulp van technetium (Tc) in de vorm van  $^{99\text{m}}$  Pertechnetaat ( $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ ), een  $\gamma$ -straler met een halfwaardetijd van slechts 6 uur \*. Pertechnetaat is een ion dat op dezelfde wijze als jodide door de schildklier wordt opgenomen, maar niet op dezelfde wijze als jodide wordt verwerkt. Het wordt in de schild-

\* Dit onderzoek werd verricht in het isotopen-laboratorium van het instituut voor radiologie (hoofd: Prof. Dr. W. H. A. M. Penn) door drs. J. de Jongh.



Tabel XIV EFFECT VAN VOORAFGAAND GEBRUIK VAN METHIMAZOL OP DE OPNEMING VAN  $^{131}\text{J}$  DOOR DE SCHILDKLIER BIJ VIJF PATIËNTEN ZONDER SCHILDKLIERZIEKTEN

<i>Patient geslacht leeftijd</i>	<i>Opneming van <math>^{131}\text{J}</math> in 24 uur, voor het begin van de toediening van methimazol</i>	<i>Opneming van <math>^{131}\text{J}</math> in 24 uur, gemeten 48 uur na het stoppen van de toediening van methimazol, 4 x 10 mg per dag, gedurende 3 weken</i>
	(% dosis)	(% dosis)
V 37	52	50
V 48	40	60
M 62	35	38
V 41	29	28
V 25	27	44

klier voor ongeveer 70% omgezet in een organische, metabool inactieve verbinding (SOCOLOW en INGBAR 1967). De schildklier-scintigrafie werd verricht 1 uur na i.v. injectie van 1,5 mCi <sup>99m</sup> Pertechnetaat. Bij alle 40 bij het onderzoek betrokken patiënten werd op de gemaakte 'scan' een diffuse verdeling van het toegediende isotoop gezien.

#### 4. H e t P B I

Het PBI werd bepaald volgens de methode van BARKER e.a. (1951). De normale waarden in ons laboratorium bedragen  $5,0 \pm 1,0 \mu\text{g}\%$ , met een spreidingsbreedte van  $3,1 - 7,5 \mu\text{g}\%$  ( $n = 154$ ). Bij 50 patiënten met tevoren onbehandelde ziekte van Graves bedroeg het PBI gemiddeld  $10,3 \pm 2,5 \mu\text{g}\%$  met een spreidingsbreedte van  $5,9 - 15,5 \mu\text{g}\%$ . De individuele waarden bij de 40 in dit onderzoek betrokken patiënten zijn vermeld in tabel XV (zie § 3).

#### 5. H e t b e p a l e n v a n d e s c h i l d k l i e r g r o o t t e

Voor het bepalen van de grootte van de schildklier zijn geen objectieve maatstaven bekend. De schatting van de grootte van de schildklier berust dus enkel op palpatie en inspectie (een 'educated guess', SILVER 1962a). De normale schildklierkwab heeft ongeveer de grootte van het distale duimkootje van de patiënt en is dus niet palpabel. Een algemeen aanvaarde indeling van de schildkliergrootte is als volgt (HALES e.a. 1962):

Graad O: De schildklier is niet palpabel. Als alleen de istmus even te voelen is volgt toch indeling in deze groep.

Graad I: De schildklier is wel palpabel, maar bij normale houding van het hoofd niet zichtbaar. Een dergelijke schildklier heeft maximaal ongeveer 4 maal de normale grootte.

Graad II: De schildklier is bij normale houding van het hoofd zichtbaar.

Graad III: Groot struma, echter zonder duidelijke tekenen van vernauwing van de trachea.

De 40 bij dit onderzoek betrokken patiënten werden voor de aanvang van de behandeling in twee groepen verdeeld. In de eerste groep (19 patiënten) was de schildklier niet of licht (niet zichtbaar) vergroot.

De schildkliergrootte werd dus als graad O of I geclassificeerd. In de tweede groep (21 patiënten) hadden de patiënten een zichtbaar struma. Dit wil dus zeggen: de schildklier was bij normale houding van het hoofd zowel 'en face' als 'en profile' zichtbaar. De schildkliergrootte werd als graad II of III geclassificeerd. Alle patiënten werden door dezelfde onderzoeker (J. W.) in klassen ingedeeld. Wat de functie van de schildklier betreft bestonden er tussen beide groepen patiënten geen significante verschillen (zie tabel XV).

Hoewel ook de schildklier-scintigrafie slechts een ruwe indruk van de schildkliergrootte geeft, soms imponeert een zichtbaar vergrote schildklier op het scintigram als normaal, terwijl een niet zichtbaar vergrote schildklier op de scan een duidelijk vergrote indruk kan maken, bestond er tussen beide groepen patiënten toch een duidelijk verschil in de gemiddelde oppervlakte van het scintigrafisch afgebeelde schildklierweefsel. Om dit oppervlak te benaderen werd de grootste afstand tussen boven- en onderpool van de grootste kwab vermenigvuldigd met de som van de grootste breedten van beide kwabben. In de eerste groep patiënten was dit product  $30,9 \pm 13,8 \text{ cm}^2$  met een spreidingsbreedte van 10 tot  $56 \text{ cm}^2$ , in de tweede groep  $47,6 \pm 16,4 \text{ cm}^2$ , met een spreidingsbreedte van 22,5 tot  $85,5 \text{ cm}^2$ . Het verschil tussen beide groepen patiënten bleek significant te zijn ( $p < 0,001$ ). Bij 20 gezonde personen zonder palpabele schildklier was het genoemde product gemiddeld  $25,3 \pm 7,2 \text{ cm}^2$  met een spreidingsbreedte van 14 tot  $33 \text{ cm}^2$ .

## 6. H e t b e h a n d e l i n g s s c h e m a

Alle patiënten werden behandeld met de combinatie van 30-40 mg methimazol (Strumazol<sup>®</sup>) en 75 µg T3. Deze combinatie werd ook gekozen om de uitvoering van de T3-test tijdens de behandeling te vergemakkelijken (zie blz. 91). Door deze wijze van behandeling wordt de schildklierfunctie nagenoeg volledig geblokkeerd, terwijl een fysiologische hoeveelheid schildklierhormoon exogeen wordt toegediend. Hierdoor kan nooit, zoals bij behandeling met thyreostatica alleen, een tijdelijke hypothyreoidie ontstaan. Overmatige stimulering van de schildklier door TSH wordt dus vermeden. Alle patiënten werden klinisch snel euthyreoot, een enkele patiënt klaagde tijdens de eerste twee weken van de behandeling over geringe toeneming van klachten. Deze waren echter

nooit zo ernstig dat de T3-medicatie moest worden gestopt. Deze toename van klachten gedurende de eerste weken van de behandeling kan worden verklaard doordat het na toediening van methimazol enige tijd duurt voordat de verhoogde schildklierhormoonspiegel in het bloed is gedaald en de in de schildklier nog aanwezige voorraad reeds gevormd schildklierhormoon is gesecerneerd. Gedurende deze periode kan het toegediende T3 de spiegel van schildklierhormoon in het bloed dus verhogen. Om dit te vermijden zou men gedurende de eerste een à twee weken alleen methimazol kunnen toedienen en pas later T3 aan de behandeling toevoegen. Om het behandelingsschema te vereenvoudigen werden beide medicamenten vanaf de eerste dag van de behandeling toegediend. Vermeld dient te worden dat bij geen van de met de combinatie van 30-40 mg methimazol en 75 µg T3 behandelde patiënten toename van schildklier grootte of van de exoftalmus werd waargenomen.

Op verschillende tijdstippen, respectievelijk na ½ jaar, na 1 jaar of na 2 jaar behandeling, werd een onderzoek met  $^{131}\text{J}$  verricht nadat de toediening van methimazol 48 uur was gestopt. Indien het tracer-onderzoek dan uitkomsten leverde als van gezonde personen zonder toediening van T3, werd de behandeling gestopt. De uitkomsten van het tracer-onderzoek bij personen zonder schildklierafwijkingen staan bijeen in tabel X op blz. 85. Het onderscheid tussen de patiënten met hyperthyreoidie die met methimazol waren behandeld en de personen zonder afwijkingen van de schildklier blijft dat de eersten tijdens het hier besproken onderzoek T3 ontvingen en de gezonde personen van tabel X niet. Zoals reeds in hoofdstuk IV werd uiteengezet wijst het hier gebruikte criterium van voldoende suppressibiliteit dus niet op een suppressibiliteit die gelijk is aan die van gezonde mensen.

Bij een drietal patiënten werd, ondanks het normaal worden van de  $^{131}\text{J}$ -opneming, toch een licht oplopende activiteit van  $^{131}\text{J}$  in bloed of plasma gevonden. Deze bevinding werd bij deze patiënten niet geacht op hyperthyreoidie te wijzen. Het is bekend, dat door behandelen met thyreostatica een verkleining van de intra-thyreoidale voorraad van organisch jodium optreedt. Hierdoor treedt een versnelde 'turnover' van  $^{131}\text{J}$  op, waardoor de  $\text{pB}^{131}\text{I}$  boven normale waarden stijgen kan zonder dat dit op hyperthyreoidie wijst (WAYNE e.a. 1964). Ook bij deze patiënten werd de behandeling dus gestopt. Uiteraard werd de

Tabel XVI: SUPPRESSIBILITEIT VAN DE SCHILDKLIERFUNCTIE  
BIJ PATIËNTEN MET DE ZIEKTE VAN GRAVES NA  
BEHANDELING MET THYREOSTATICA

	<i>Schildklier zichtbaar vergroot</i>	<i>Schildklier niet zichtbaar vergroot</i>
Suppressibel	1 ( 5%)	13 (68%)
Niet suppressibel	20 (95%)	6 (32%)
Totaal aantal patiënten ( $p < 0,001$ )	21	19

behandeling ook beëindigd indien de opneming van  $^{131}\text{J}$  tijdens T3 lager was dan 20% van de gegeven dosis. In dit geval kan men van een normaal suppressibele schildklierfunctie spreken. Indien het tracer-onderzoek tijdens T3 nog steeds op een hyperthyreoidie wees, werd ofwel de behandeling onveranderd voortgezet, ofwel een therapeutische dosis  $^{131}\text{J}$  toegediend (zie hoofdstuk VI).

### § 3. RESULTATEN

In tabel XV zijn de gegevens over de 40 patiënten en de uitkomsten van de suppressie-test tijdens de medicamenteuze behandeling verzameld. In tabel XVI zijn de resultaten van de suppressie-test samen-

Tabel XVII: VERGELIJKING TUSSEN DE RESULTATEN VAN HET  
PROSPECTIEF ONDERZOEK NAAR DE SUPPRESSIBILI-  
TEIT VAN DE SCHILDKLIERFUNCTIE EN DE RESUL-  
TATEN VAN HET RETROSPECTIEF ONDERZOEK  
NAAR DE REMISSIEKANS NA BEHANDELING MET  
THYREOSTATICA

	<i>Aantal patiënten bij wie de schildklierfunctie suppressibel werd tijdens behandeling met thyreostatica (prospectief onderzoek)</i>	<i>Aantal patiënten in remissie na 2 jaar behandeling met thyreostatica (retrospectief onderzoek)</i>
Schildklier niet zichtbaar vergroot ( $\chi^2 = 0,001$ ; $p = 0,9$ )	13/19 (68%)	33/46 (72%)
Schildklier zichtbaar vergroot ( $p = 0,5$ )	1/21 ( 5%)	10/71 (15%)

gevat. Zoals blijkt, werd slechts bij 1 van 21 patiënten met zichtbare schildkliervergroting de schildklierfunctie tijdens de behandeling suppressibel. Van de 19 patiënten zonder zichtbare schildkliervergroting werd de schildklierfunctie echter bij 13 patiënten suppressibel. Het verschil tussen deze beide groepen is significant. Hoewel het aantal patiënten in de prospectieve studie vrij gering is, blijkt dat het percentage patiënten in de groep zonder zichtbare schildkliervergroting bij wie de schildklierfunctie suppressibel werd niet significant verschilt van het percentage dat bijkens het retrospectieve onderzoek na 2 jaar behandeling met thyreostatica in remissie bleef. Hetzelfde geldt voor de groep patiënten met zichtbaar vergrote schildklier (zie tabel XVII). Bij de patiënten bij wie de schildklierfunctie suppressibel bleek werd de behandeling gestopt. Al deze patiënten zijn tot heden klinisch euthyreoot gebleven, de nacontrole varieert van 6 tot 26 maanden en is gemiddeld 12 maanden. De aan het einde van deze controleperiode verkregen gegevens over de functie van de schildklier zijn in tabel XVIII bijeen gezet.

Tabel XVIII: DE FUNCTIE VAN DE SCHILDKLIER NA STOPPEN VAN DE BEHANDELING MET THYREOSTATICA BIJ PATIËNTEN MET SUPPRESSIBELE SCHILDKLIER-FUNCTIE

<i>Patiënt no. *</i>	<i>Tijdsduur na stoppen thyreostatica (mnd.)</i>	<i>PBI (µg%)</i>	<i>24-uurs <sup>131</sup>J-opneming tijdens T3 (% d.)</i>
11	6	4.9	
22	6	5.0	
24	20	4.4	
25	14	6.4	
27	16	5.4	
28	26	6.2	9
29	24	5.2	
30	13	6.6	12
31	12	6.3	13
32	6	5.6	
34	8	6.9	
37	6	5.0	17**
38	6	5.3	
40	6	5.2	

\* Patiënt no. komt overeen met no. van tabel XV

\*\* 3-uurs <sup>131</sup>J-opneming

Bij 8 patiënten bij wie de schildklierfunctie na  $\frac{1}{2}$  jaar niet suppressibel bleek werd de behandeling gecontinueerd. Ook na 2 jaar bleek de schildklierfunctie bij deze 8 patiënten nog steeds niet suppressibel. Van de 14 patiënten bij wie de schildklierfunctie wel suppressibel bleek werd bij 6 door verschillende omstandigheden de meting pas verricht 1 tot 2 jaar na de aanvang van de behandeling. Het is onzeker of bij deze patiënten de schildklierfunctie ook na een half jaar behandeling reeds suppressibel was. Een definitieve conclusie omtrent het tijdstip waarop suppressibiliteit kan worden aangetoond kan uit deze gegevens dus niet worden getrokken. Gezien de gegevens bij de 8 patiënten bij wie de behandeling werd gecontinueerd, lijkt het echter onwaarschijnlijk, dat indien na een half jaar de schildklierfunctie niet suppressibel is, deze het na 1 of 2 jaar behandeling wel zal zijn.

#### § 4. BESCHOUWINGEN EN CONCLUSIES

Bij patiënten zonder zichtbare schildklier bleek het percentage bij wie de schildklierfunctie tijdens behandeling met thyreostatica suppressibel werd, overeen te komen met het percentage patiënten dat, naar uit het retrospectieve onderzoek gebleken was, na 2 jaar behandeling met thyreostatica in remissie gebleven was. De bevinding dat de schildklierfunctie bij patiënten met zichtbaar vergrote schildklier zelden suppressibel werd, komt overeen met de waarneming dat patiënten in deze groep zelden na behandeling met thyreostatica in remissie bleven.

Wel dient nogmaals erop gewezen te worden dat er verschillen zijn in de uitvoering en interpretatie van de T3-test tussen het werk van andere auteurs en dit onderzoek. ALEXANDER e.a. (1967, 1969a, 1970) bepaalden de vroege  $^{132}\text{J}$ -opneming, 20 min. na intraveneuze injectie van de speurdosis, tijdens behandeling met carbimazol en T3. Zij achtten suppressibiliteit aanwezig indien de opneming minstens 50% van de opneming vóór behandeling gedaald was. De patiënten bij wie suppressibiliteit van de schildklierfunctie aantoonbaar was, werden nog 6 maanden doorbehandeld, de opneming van  $^{132}\text{J}$  na 20 minuten bleek toen in de 'normal range' te liggen ( $<8\%$  van de toegediende dosis). De auteurs stelden echter dat deze laatste behandelingsperiode van 6 maanden waarschijnlijk niet noodzakelijk was (ALEXANDER e.a.

1969b). Wij hebben 'suppressibiliteit' aanwezig geacht indien het 'conventionele' onderzoek met  $^{131}\text{J}$  tijdens T3 op euthyreoidie wees. De bevinding dat onze patiënten bij wie de behandeling gestaakt werd gedurende gemiddeld 12 maanden in remissie bleven, suggereert dat ons criterium voor suppressibiliteit bruikbaar is. De meeste recidieven na stoppen van de thyreostatica worden immers binnen een half jaar manifest (zie hoofdstuk I en II, blz. 32 en 55).

ALEXANDER en HARDEN (1967) vonden eveneens, dat de gemiddelde schildklier grootte van de patiënten die suppressibel werden geringer was dan die van de patiënten, bij wie de activiteit van de schildklier tijdens toediening van T3 niet kon worden verminderd. Dezelfde auteurs meenden tevens, dat ongeveer 50% van de patiënten met de ziekte van Graves na een half jaar suppressibel zal worden (ALEXANDER e.a. 1967). Uit ons onderzoek blijkt dat het percentage dat suppressibel wordt, zal afhangen van de gemiddelde schildklier grootte vóór behandeling.

Indien de schildklier niet of licht tot matig vergroot is, zal bij ongeveer tweederde deel der patiënten suppressibiliteit optreden. De kans op een blijvende remissie is bij deze patiënten na staken van de behandeling hoog. Soms kan echter, na vaststellen van een suppressibele schildklierfunctie, toch een recidief optreden (CUSHMANN 1966, ALEXANDER e.a. 1969a, 1970; WILS en KLOPPENBORG 1970c). Met ALEXANDER e.a. komt het ons waarschijnlijk voor dat een dergelijk recidief dan een 'second episode of thyrotoxicosis' is (zie hoofdstuk IV blz. 77). In de meest recente publicatie van de groep van ALEXANDER bleek het percentage recidieven in de groep patiënten met suppressibele schildklierfunctie zelfs vrij hoog: 26% (ALEXANDER e.a. 1970). Men kan zich afvragen in hoeverre het optreden van deze recidieven in de hand werd gewerkt door de bijzonderheid dat deze onderzoekers de in hun studies beschreven patiënten, ook na het staken van de carbimazol-medicatie wegens aangetoonde suppressibiliteit, bleven doorbehandelen met T3. Er zijn reeds jaren geleden aanwijzingen verkregen, dat toedienen van schildklierhormoon aan euthyreote personen het optreden van hyperthyreoidie kan uitlokken (TAUNTON en PITTMAN 1964; persoonlijke mededeling van J. EINHORN, waargenomen in het slachthuis te Krakow, Polen, geciteerd door DEMLING en BECKER 1967). Deze laatstgenoemde auteurs beschreven zelf 28 vrouwen, bij wie hyperthyreoidie ontstond tijdens of binnen een half jaar na stoppen van schildklierhormoon, dat



om verschillende redenen aan deze patienten was voorgeschreven. Onze reeds hierboven aangehaalde waarneming bij een patiente \* bij wie een recidief van hyperthyreoidie ontstond in aansluiting aan het verrichten van een T3-test, waarbij de schildklierfunctie normaal suppressibel bleek, verdient in dit kader wellicht nogmaals vermelding (WILS en KLOPPENBORG 1970c).

Over de optimale tijdsduur van behandeling kan op grond van onze gegevens geen zekere uitspraak worden gedaan. Onze gegevens suggereren echter dat een half jaar behandeling voldoende is om de meeste 'drug responsive' patienten van 'non-drug-responsive' patienten te onderscheiden. Ook ALEXANDER e.a. (1967, 1969a, b, 1970) adviseerden om patienten bij wie de schildklierfunctie na een half jaar behandeling met thyreostatica niet suppressibel wordt, met  $^{131}\text{J}$  of subtotale strumectomie te behandelen.

Indien de schildklier zichtbaar is vergroot, zal slechts bij een gering aantal patienten de schildklierfunctie suppressibel worden. Het overgrote deel van deze patienten zal na stoppen van de thyreostatische behandeling recidiveren ('persistence of the first unremitting episode of thyrotoxicosis', zie hoofdstuk IV blz. 77).

*Samenvattend* zou men, afgaande op de bevindingen van het retrospectieve onderzoek besproken in hoofdstuk II en het in dit hoofdstuk besproken onderzoek, kunnen stellen, dat alleen bij patienten zonder zichtbaar vergrote schildklier behandeling met thyreostatica is aan te bevelen. Wanneer na een half jaar de schildklierfunctie niet suppressibel is geworden, moet een andere behandelingswijze overwogen worden.

Patienten met zichtbaar vergrote schildklier kunnen, tenzij men levenslang thyreostatica wil verstrekken, beter direct op een andere wijze behandeld worden. Welke andere methode wij hebben gekozen, zal in het volgende hoofdstuk worden besproken.

\* Deze patiente behoorde tot de groep van 117 patienten beschreven in hoofdstuk II, en is gerekend bij de patienten bij wie binnen 1 jaar na het beëindigen van de thyreostatische therapie een recidief optrad

VOORLOPIGE RESULTATEN VAN DE BEHANDELING VAN  
PATIËNTEN MET DE ZIEKTE VAN GRAVES MET  $^{131}\text{J}$  IN  
GEFRACTIONEERDE LAGE DOSES

## § 1. INLEIDING

Uit de gegevens die in de hoofdstukken II en V besproken zijn, werd geconcludeerd dat van behandeling met thyreostatica alleen een blijvende remissie is te verwachten bij de meerderheid van de patiënten zonder of met geringe schildkliervergroting. Patiënten met een zichtbaar struma en patiënten met een gerecidiveerde hyperthyreoidie na thyreostatische behandeling of na subtotale strumectomy komen zelden in een blijvende remissie. De resultaten van chirurgische behandeling leken weinig voor verbetering vatbaar (zie hoofdstuk I en III). De behandeling met radioactief jodium in lagere dan de conventionele dosering leek, afgaande op de publikaties van SMITH en WILSON (1967) en HAGEN e.a. (1967) die in hoofdstuk I reeds besproken werden, betere perspectieven te bieden. Daarom werd in het begin van 1968 besloten alle in aanmerking komende patiënten volgens een tevoren vastgesteld schema met één, en zo nodig meer dan één, lage dosis radioactief jodium te behandelen. Een leeftijdsgrens werd niet gesteld. Gezien de in hoofdstuk I vermelde gegevens leken de argumenten tegen een behandeling met radioactief jodium van patiënten bij wie in de generatieve leeftijd de ziekte van Graves ontstond, niet zwaar genoeg om hen van deze behandelingswijze uit te sluiten.

## § 2 PATIËNTEN EN METHODEN

Achtenveertig patiënten werden met radioactief jodium behandeld.

Zestien van hen hadden een recidief na 2 of meer jaren behandeling met thyreostatica, 5 patiënten hadden een recidief na een subtotale strumectomie (één van hen onderging tweemaal een subtotale strumectomie) en bij 22 patiënten was de schildklierfunctie niet suppressibel na minimaal een half jaar behandeling met thyreostatica. Vijf patiënten werden primair met radioactief jodium behandeld. Alle patiënten kregen poliklinisch een eerste dosis van 2 mC  $^{131}\text{J}$  oraal toegediend. Bij patiënten die reeds met methimazol en T3 werden behandeld, werd de methimazol-medicatie 48 uur voorafgaande aan de therapeutische dosis gestaakt, terwijl de T3-medicatie werd voortgezet. Achtenveertig uur na de therapeutische dosis werd de behandeling met methimazol weer hervat. Ook bij de meeste patiënten die tevoren enkel met methimazol of in het geheel niet met thyreostatica behandeld werden, werd 48 uur na de therapeutische dosis een behandeling met 40 mg methimazol en 75  $\mu\text{g}$  T3 per dag ingesteld. Zoals reeds eerder opgemerkt (hoofdstuk V, blz. 94) wordt door deze combinatie een overmatige stimulering van de schildklier door TSH vermeden. De mogelijke bezwaren hiervan zijn in hoofdstuk I (blz. 50) besproken. Enkele patiënten bij wie de klinische verschijnselen gering waren, werden na de therapeutische dosis niet met methimazol behandeld. Een half jaar na de eerste dosis werd opnieuw een suppressie-test uitgevoerd zoals in hoofdstuk V is beschreven. Indien de opneming van  $^{131}\text{J}$  tijdens T3 op een euthyreoidie wees, werd de behandeling met thyreostatica gestopt.

*De normen die werden gehanteerd bij de beslissing of een tweede dosis  $^{131}\text{J}$  noodzakelijk was*

Evenals na behandeling met thyreostatica alleen, werd het onderzoek met  $^{131}\text{J}$  geacht op euthyreoidie te wijzen, indien de opneming na 3 uur lager dan 31% en na 24 uur lager dan 60% van de toegediende dosis was en/of als de activiteit van  $^{131}\text{J}$  in bloed of plasma na 48 uur niet hoger was dan na 24 uur. Alléén een stijging van de activiteit van  $^{131}\text{J}$  in bloed of plasma na 48 uur bij normaal worden van de opneming van  $^{131}\text{J}$ , werd niet geacht op hyperthyreoidie te wijzen. Zoals reeds in hoofdstuk V blz. 95 besproken werd, is de verhoging van het  $\text{PB}^{131}\text{I}$  die na behandeling met thyreostatica en ook na behandeling met  $^{131}\text{J}$  of subtotale strumectomie op kan treden, een gevolg van de verkleining van de intra-thyreoidale jodiumvoorraad. Hierdoor kan een

versnelde verwerking van  $^{131}\text{J}$  ontstaan, die kan leiden tot een verhoging van de specifieke activiteit van het  $\text{RB}^{131}\text{I}$ , zonder dat de productie van schildklierhormoon kwantitatief is toegenomen.

Indien de opneming van  $^{131}\text{J}$  tijdens T3 nog duidelijk op hyperthyreoidie wees, werd een tweede dosis van 2 mC  $^{131}\text{J}$  toegediend.

Men moet zich overigens wel realiseren dat de schildklierfunctie na behandeling van hyperthyreoidie met radioactief jodium door middel van een onderzoek met  $^{131}\text{J}$  moeilijk te beoordelen kan zijn, zeker als men dit onderzoek niet tijdens toediening van T3 zou verrichten. Het is bekend dat na behandeling met radioactief jodium, evenals na subtotaal strumectomie, de opneming van  $^{131}\text{J}$  verhoogd kan blijven, hoewel klinisch euthyreoidie is ontstaan (BURROWS e.a. 1953; DOMNITZ e.a. 1960; SILVER 1962b; ROY e.a. 1967). De belangrijkste reden hiervoor is dat door deze behandelingswijzen een gebrek aan jodide in het organisme op kan treden, hetgeen kan leiden tot een verhoogde opneming van  $^{131}\text{J}$  door de schildklier.

Het gebrek aan jodide na behandeling van een hyperthyreoidie met  $^{131}\text{J}$  werd aangetoond door AKERMAN e.a. (1967). Deze auteurs vonden dat het jodidegehalte van het plasma bij patiënten die na behandeling met  $^{131}\text{J}$  euthyreoot geworden waren gemiddeld 0,11  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  bedroeg. Bij normale proefpersonen was het gemiddelde plasma-jodide bijna tweemaal zo hoog: 0,21  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ . De opneming van  $^{131}\text{J}$  in 24 uur was bij de patiënten die na behandeling met  $^{131}\text{J}$  euthyreoot waren geworden, verhoogd, de opneming van jodide ( $^{127}\text{J}$ ) was echter normaal. Bij de patiënten die na behandeling met  $^{131}\text{J}$  hyperthyreoot gebleven waren, bleek het jodidegehalte van het plasma normaal te zijn. De verhoogde opneming van  $^{131}\text{J}$  wees bij deze patiënten dan ook op een in absolute zin verhoogde opneming van jodide door de schildklier. Enkele van de belangrijkste gegevens van AKERMAN zijn bijengezet in tabel IXX. ROY e.a. (1967) vonden dat het plasma-jodide ook verlaagd was bij patiënten die na subtotaal strumectomie euthyreoot waren geworden en bij wie de opneming van  $^{131}\text{J}$  verhoogd bleef.

De oorzaak van het optreden van een verlaagd gehalte van jodide in het plasma na behandeling met  $^{131}\text{J}$  of na subtotaal strumectomie is onzeker. Volgens GIMLETTE (1967) leidt elke verkleining van de intra-thyreoidale voorraad van organisch jodium, zoals deze optreedt na elke vermindering van de hoeveelheid functionerend schildklierweefsel, tot een verkleining van de extra-thyreoidale jodide-'pool', dus tot een verlaging van het plasma-jodide. Een steun voor deze veronderstelling is de waarneming dat langdurige behandeling met thyreostatica, waardoor eveneens een verkleining van de intra-thyreoidale jodiumvoorraad optreedt, ook leidt tot een verlaagd gehalte van jodide in plasma (HARDEN e.a. 1966).

Waarom een laag jodide-gehalte van het plasma bij een euthyreote patiënt, met een in totaal normale opneming van jodide door de schildklier per tijdseenheid, gepaard kan gaan met een verhoogde opneming van  $^{131}\text{J}$  in een traceronderzoek, wordt duidelijk als men zich realiseert dat de totale opneming van jodide per tijdseenheid gelijk is aan het gehalte van jodide in het plasma vermenigvuldigd met de klaring van jodide door de schildklier. Onder deze klaring

Tabel IXX: SAMENVATTING VAN DE BEVINDINGEN VAN AKERMAN e.a. (1967) BIJ PATIËNTEN MET HYPERTHYREOIDIE VOOR EN NA BEHANDELING MET  $^{131}\text{J}$

			<i>Euthyreoot</i>	<i>Hyper- thyreoot</i>	<i>Euthyreoot na <math>^{131}\text{J}</math></i>	<i>Hyperthyreoot na <math>^{131}\text{J}</math></i>
			14	6	39	20
Aantal patiënten						
2½-uurs $^{131}\text{J}$ -opneming	(% van de dosis)		19,1 ± 2,2	66,8 ± 5,9	36,3 ± 2,2	58,0 ± 3,4
24-uurs $^{131}\text{J}$ -opneming	(% van de dosis)		44,4 ± 4,4	68,0 ± 6,7	58,8 ± 2,0	59,4 ± 3,7
Klaring van $^{131}\text{J}$ door de schildklier	(ml/min)		28,8 ± 5,2	178,3 ± 36,5	60,9 ± 5,5	155,5 ± 28,0
Plasma anorganisch jodide	(µg/100 ml)		0,21 ± 0,04	0,20 ± 0,04	0,11 ± 0,1	0,23 ± 0,2
Totale opneming van jodide door de schildklier	(µg/uur)		2,1 ± 0,3	18,0 ± 2,9	3,7 ± 8,4	16,9 ± 1,5

verstaat men, in overeenkomst met andere klinische situaties, het volume plasma dat per minuut door de schildklier geheel van  $^{131}\text{J}$  ontdaan wordt.

De grootte van deze parameter, die de activiteit van de schildklier, vooral wanneer deze verhoogd is, vollediger en dus beter weerspiegelt dan de opneming van  $^{131}\text{J}$  in een aantal uren, uitgedrukt in procenten van de gegeven dosis, correleert wel met de opneming van  $^{131}\text{J}$ . De correlatie is echter niet lineair en bovendien afhankelijk van de klaring van jodide door de nieren. Hoe de verhoudingen ongeveer liggen wordt geïllustreerd in figuur 9 die ontleend is aan het werk van WAYNE e.a. (1964). Ook de invloed van de klaring van jodide door de nieren is in deze figuur aangeduid. Duidelijk blijkt dat de opneming van  $^{131}\text{J}$  in de schildklier, uitgedrukt in procenten van de gegeven dosis, bij belangrijke stijgingen van de klaring door de schildklier een plafond bereikt. Een zeer hoge activiteit van de schildklier wordt daarom kwantitatief beter door de klaring van  $^{131}\text{J}$  uitgedrukt dan door de opneming van  $^{131}\text{J}$  uitgedrukt in procenten van de gegeven dosis.

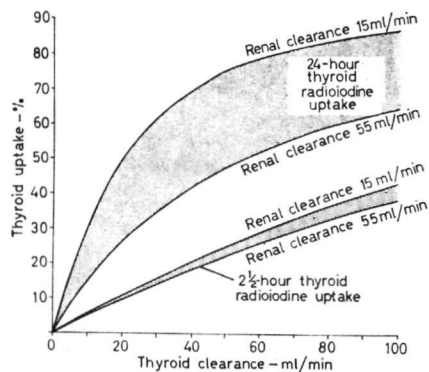


Fig. 9. De relatie tussen de opneming van  $^{131}\text{J}$  in  $2\frac{1}{2}$  en 24 uur en de klaring van jodide door de schildklier. (Met toestemming van de auteurs en de uitgever ontleend aan WAYNE e.a., Clinical aspects of iodine metabolism, blz. 15, 1964).

Indien nu het jodidegehalte van het plasma verlaagd is, moet om een binnen normale grenzen vallende opneming van jodide door de schildklier in absolute zin (= euthyreoidie) te bewerkstelligen, de thyreoidale klaring van  $^{131}\text{J}$  en daarmee de opneming van radioactief jodium in 3 en 24 uur stijgen. Wel heeft de verhoogde opneming van  $^{131}\text{J}$  bij gebrek aan jodide meestal een ander beloop dan bij hyperthyreoidie. Bij gebrek aan jodide is de opneming in 24 uur altijd beduidend hoger dan die na  $2\frac{1}{2}$  uur, in tegenstelling tot de bevindingen bij hyperthyreoidie, waarbij het verschil tussen beide uitkomsten niet groot is en waarbij de vroege opneming zelfs dikwijls hoger is dan die na 24 uur. Voor een uitvoeriger uiteenzetting van dit probleem zij naar WAYNE e.a. (1964) en naar GIMLETTE (1967) verwezen.

Dat na subtotale strumectomie minder vaak een verhoogde opneming van  $^{131}\text{J}$

blijft bestaan dan na behandeling met  $^{131}\text{J}$ , hoewel dus in beide situaties een verlaging van het gehalte van plasma-jodide kan bestaan, zou verklaard kunnen worden doordat de verandering in de schildklierfunctie die na elk van deze behandelingswijzen optreedt niet dezelfde is. Na subtotale strumectomie zijn het jodide-concentrerend vermogen ('trapping' van jodide) en het vermogen tot organische binding van jodium door de resterende hoeveelheid schildklierweefsel ongeveer evenredig beperkt. Na behandeling met  $^{131}\text{J}$  is vooral het vermogen tot organische binding van jodide verminderd, terwijl het vermogen om jodide te concentreren relatief intact blijft (KIRKLAND 1954). Dit vermogen zal dus na behandeling met  $^{131}\text{J}$  groter zijn dan na subtotale strumectomie en het is juist dit concentrerend vermogen dat in een onderzoek met  $^{131}\text{J}$  getoetst wordt.

De stijging van de opneming van  $^{131}\text{J}$  ten gevolge van een gebrek aan jodide is voor een deel het gevolg van een verhoogde TSH-secretie, maar berust anderdeels op een intrinsiek adaptatie-mechanisme van de schildklier. Dit laatste blijkt uit dierexperimenten, waarin werd aangetoond dat de schildklier ook zonder de aanwezigheid van de hypofyse een geringe functionele activiteit behoudt en ook kan reageren op jodidegebrek (TAUROG e.a. 1958; ROSENBERG e.a. 1963; STUDER en GREER 1968). De klinische waarneming dat myxoedeem t.g.v. hypopituitarisme minder ernstig is dan primair myxoedeem wijst er trouwens ook op dat de schildklier ook zonder TSH nog een zekere activiteit behoudt.

Door het onderzoek met  $^{131}\text{J}$  tijdens T3 te verrichten, zal het effect van TSH op de opneming door de aan jodium arme schildklier onderdrukt worden. Het onderzoek zal hierdoor als maat voor het al of niet nog aanwezig zijn van hyperthyreoidie aan betrouwbaarheid winnen. Door het intrinsieke adaptatie-mechanisme van de schildklier kan de opneming van  $^{131}\text{J}$ , ook tijdens T3, toch hoger zijn dan wanneer er geen gebrek aan jodide is. Een verhoogde opneming hoeft dan dus niet op een nog aanwezige hyperthyreoidie te wijzen.

Mogelijk is door een aantal onderzoekers op grond van een nog verhoogde opneming van  $^{131}\text{J}$  na een therapeutische dosis, ten onrechte een tweede therapeutische dosis toegediend (BAKKE 1961; SILVER 1962a).

Bij twee patiënten (zie tabel XXII, no. 3 en 5) uit de in dit hoofdstuk besproken groep bleek de opneming van  $^{131}\text{J}$  6 maanden na de therapeutische dosis duidelijk te zijn gedaald, zonder dat het euthyreote gebied was bereikt. Als criterium voor een 'duidelijke daling' werd, min of meer arbitrair, een daling van de opneming van  $^{131}\text{J}$  in de eerste drie uur gekozen van minstens 30% van de uitkomst van voor de behandeling. Ook deze patiënten kregen, mede op grond van de in de voorgaande alinea's bijeengezette pathofysiologische waarnemingen en overwegingen, geen tweede therapeutische dosis van  $^{131}\text{J}$ . De bevindingen bij deze patiënten worden in de volgende paragraaf nog kort besproken.

Bij de enkele patiënten die na de eerste dosis  $^{131}\text{J}$  geen thyreostatica met T3 gebruikten (zie de opmerkingen in de tabellen XX, XXI en

XXII), gaven de klinische indruk en het PBI de doorslag bij de beslissing of een half jaar na de eerste dosis  $^{131}\text{J}$  al of niet een tweede dosis moest worden toegediend.

Bij de patiënten die een tweede dosis kregen toegediend, werd op dezelfde wijze, na opnieuw een half jaar doorbehandelen met methimazol en T3, een suppressie-test uitgevoerd en afhankelijk van het resultaat werd een derde dosis van 2 mC  $^{131}\text{J}$  toegediend of werd de behandeling beëindigd. Aan vrouwen in de generatieve leeftijd werd zowel vóór als gedurende minimaal een maand na de therapeutische dosis een oraal anticonceptivum (Lyndiol<sup>R</sup>) voorgeschreven. Twee patiënten werden 2, respectievelijk 4 maanden na de eerste therapeutische dosis gravida. De behandeling met thyreostatica werd bij deze patiënten gestopt.

### § 3. RESULTATEN

In de tabellen XX, XXI, XXII en XXIII zijn de gegevens van alle behandelde patiënten bij elkaar gezet. De gegevens zijn bijgewerkt tot 1/9/70. Tabel XXIV geeft een samenvatting van de resultaten. Van de 48 met  $^{131}\text{J}$  behandelde patiënten, waren 21 (44%) een half jaar na de toegediende dosis euthyreoot. Een half jaar na de tweede dosis van 2 mC  $^{131}\text{J}$  waren 10 van de 27 patiënten die een tweede dosis toegediend kregen euthyreoot. Twaalf patiënten waren nog hyperthyreoot en kregen een 3e dosis, terwijl van 5 patiënten nog geen 6 maanden verstreken zijn na de 2e dosis  $^{131}\text{J}$ . In totaal waren dus 31 van de 43 behandelde en voldoende gecontroleerde patiënten een jaar na de eerste dosis  $^{131}\text{J}$  euthyreoot. Alle patiënten die euthyreoot waren blijkens tracer-onderzoek bleven in remissie gedurende een nacontrole-periode van een half jaar tot twee jaar na staken van de thyreostatische therapie. Geen enkele van de euthyreote patiënten werd hypothyreoot gedurende een nacontrole-periode van 1 tot  $2\frac{1}{2}$  jaar na de laatste dosis  $^{131}\text{J}$ .

Twaalf patiënten waren dus een jaar na de eerste dosis  $^{131}\text{J}$  nog hyperthyreoot blijkens tracer-onderzoek. Deze patiënten kregen een derde dosis van 2 mC  $^{131}\text{J}$  toegediend. Een half jaar na deze derde dosis, dus  $1\frac{1}{2}$  jaar na de eerste dosis  $^{131}\text{J}$ , waren van deze 12 patiënten



Tabel XXIV: RESULTATEN VAN DE BEHANDELING MET 2 OF 4 mC  $^{131}\text{J}$  BIJ PATIËNTEN MET DE ZIEKTE VAN GRAVES

<i>Indicatie <sup>131</sup> J</i>	<i>Aantal patiënten</i>	<i>Na ½ jaar 2e dosis <sup>131</sup> J euthyreoot</i>	<i>Cumulatief aantal patiënten na 1 jaar euthyreoot</i>	<i>3e dosis <sup>131</sup> J</i>	<i>Resultaat 2e dosis nog onbekend</i>	
Recidief na thyreostatica gedurende minimaal 2 jaar	16	6	10	10	4	2
Recidief na subtotale strumectomie	5	2	3	3	2	—
Schildklierfunctie niet suppressibel na ½-2 jaar behandeling met thyreostatica	22	9	13	14	6	2
Primair behandeld met <sup>131</sup> J	5	4	1	4	—	1
Totaal	48	21	27	31	12	5

blijkens tracer-onderzoek 5 nog hyperthyreoot, terwijl van 6 patiënten de nacontrole nog onvoldoende is. Slechts één patiënte was blijkens tracer-onderzoek euthyreoot, de nacontrole na stoppen van de thyreostatica bedraagt bij haar echter nog geen zes maanden. De resultaten bij deze 12 patiënten laten nog geen conclusie toe, het lijkt echter niet onmogelijk dat indien na in totaal 4 mC  $^{131}\text{J}$  geen euthyreoidie is ontstaan, vaak aanzienlijk hogere doses  $^{131}\text{J}$  nodig zullen zijn.

Zoals reeds in § 2 vermeld, werd bij 2 patiënten (no 3 en 5 van tabel XXII) de behandeling toch gestopt, ofschoon zij niet voldeden aan de in dit onderzoek gestelde criteria voor euthyreoidie. Bij hen was de opneming van  $^{131}\text{J}$  in 3 uur tenminste tot 70% van de waarde voor behandeling met  $^{131}\text{J}$  gedaald. Bij een 3e patiënt (no 1, tabel XXII) was de opneming van  $^{131}\text{J}$  in één uur normaal geworden, de 3-uurs  $^{131}\text{J}$ -opneming werd bij haar niet bepaald. Het belangrijkste argument om aan de eerstgenoemde 2 patiënten geen nieuwe dosis  $^{131}\text{J}$  toe te dienen was de bevinding dat bij hen de schildkliergrootte duidelijk was afgenomen. Bij deze beslissing waren de overwegingen vermeld in de vorige paragraaf mede beslissend. Ook deze drie patiënten bleven evenals de andere patiënten bij wie de behandeling gestopt werd in remissie.

Indien men de patiënten die primair met radioactief jodium behandeld werden buiten beschouwing laat, werden 27 van 39 voldoende gecontroleerde patiënten na twee of vier mC  $^{131}\text{J}$  euthyreoot. Er bestond geen duidelijk verschil in remissie-percentages na behandeling met radioactief jodium tussen de patiënten met een recidief na behandeling met thyreostatica, de patiënten met een recidief na subtotale strumectomie en de patiënten bij wie de schildklierfunctie na minimaal een half jaar behandeling met thyreostatica niet suppressibel was.

Van de patiënten die primair met radioactief jodium werden behandeld lijken de resultaten iets gunstiger (zie tabel XXIII). Hierbij dient opgemerkt te worden dat bij 3 van deze 5 patiënten de schildklier niet zichtbaar vergroot was, zodat ook van behandeling met thyreostatica alleen een gunstig effect verwacht had mogen worden.

Indien men de patiënten onderverdeelt naar de schildkliergrootte bij de aanvang van de behandeling, blijkt dat de patiënten met een zichtbaar vergrote schildklier vaker meer dan één dosis nodig hadden dan de patiënten bij wie de schildklier niet zichtbaar vergroot was (zie

Tabel XXV HET VERBAND TUSSEN DE GROOTTE VAN DE SCHILDKLIER EN HET AANTAL DOSES  $^{131}\text{J}$  NODIG OM EUTHYREOIDIE TE BEREIKEN

<i>Schildklier- grootte</i>	<i>Aantal patienten</i>	<i>Aantal patienten ½ jaar na eerste dosis <math>^{131}\text{J}</math> euthy- reoot</i>	<i>Aantal patienten behandeld met een tweede dosis <math>^{131}\text{J}</math></i>	<i>Cumulatief aan- tal patienten 1 jaar na de eerste dosis <math>^{131}\text{J}</math> euthyreoot</i>	<i>Aantal patienten behandeld met een derde dosis <math>^{131}\text{J}</math></i>	<i>Resultaat tweede dosis nog onbekend</i>
O-I	17	10	7	14	2	1
II-III	31	11	20	17	10	4

tabel XXV). Dit is begrijpelijk, aangezien de patiënten zonder zichtbaar vergrote schildklier in feite een groter aantal rads ontvingen. Gezien het feit dat toch nog 35% (11 van de 31) van de patiënten met zichtbare vergrote schildklier na één dosis  $^{131}\text{J}$  euthyreoot werden, lijkt het wenselijk ook bij deze groep patiënten de eerste dosis laag te kiezen.

Aparte vermelding verdienen nog de 2 patiënten die na de eerste dosis radioactief jodium zwanger werden. De eerste van hen (no. 4, tabel XXI) bleef tijdens de graviditeit na stoppen van de thyreostatica licht hyperthyreoot. De graviditeit verliep zonder complicaties. Het kind, een jongetje van 2840 gram met een lengte van 48 cm werd na een zwangerschap van 35 weken geboren. Aan de hals was een duidelijk struma palpabel, ongeveer 2 bij 4 cm. Het struma veroorzaakte geen ernstige ademhalingsbelemmering. Klinisch bestond er bij het kind een lichte hyperthyreoidie, zich uitend in onrust met neiging tot subfebrile temperatuur, frekwente ontlasting en ondanks calorierijke voeding weinig gewichtstoename. Het PBI op de 4e levensdag bedroeg 19,2  $\mu\text{g}\%$ . Het struma werd geleidelijk kleiner en de verschijnselen van hyperthyreoidie verdwenen in 4 tot 6 weken (C. VAN DER ZEE, kinderarts te Nijmegen). Aan de moeder werd na de partus een tweede dosis radioactief jodium toegediend (zie tabel XXI). Ook bij de tweede patiënte (no. 9, tabel XXII) werden de thyreostatica na het vaststellen van de graviditeit gestopt. Zij kwam elders onder controle en beviel prematuur van een overigens gezond kind van 2000 gram dat enige tijd in de couveuse moest verblijven (Dr. P. G. HART, vrouwenarts te Utrecht). Na de graviditeit werd patiënte weer door ons gecontroleerd, zij was toen, ook blijkens het tracer-onderzoek, euthyreoot (zie tabel XXII).

#### § 4. BESCHOUWINGEN EN CONCLUSIES

Samenvattend blijkt behandeling met  $^{131}\text{J}$  in lage, gefractioneerd toegediende doses, volgens het in dit onderzoek gebruikte schema, bij patiënten met een gerecidiveerde hyperthyreoidie na tenminste 2 jaar behandeling met thyreostatica of na een subtotale strumectomie bevredigende resultaten op te leveren, die met thyreostatica alleen zeker

niet bereikt zouden zijn. Uit onze retrospectieve studie (zie hoofdstuk II) is immers gebleken dat de kans op remissie van patiënten met een gerecidiveerde hyperthyreoidie na thyreostatische behandeling gering is indien een hernieuwde behandeling gedurende twee jaar wordt ingesteld. Hetzelfde geldt voor behandeling met thyreostatica van recidieven na subtotale strumectomie. Ook McLARTY e.a. (1969) kwamen tot dezelfde conclusie (zie hoofdstuk I, blz. 33).

Een andere vraag is of met een voortgezette behandeling met thyreostatica bij de patiënten bij wie de schildklierfunctie na een half jaar behandeling met thyreostatica niet suppressibel bleek te zijn, even goede resultaten zouden zijn bereikt als met behandeling met  $^{131}\text{J}$ . Nu waren er in de groep patiënten die prospectief zijn vervolgd en zijn beschreven in hoofdstuk V, acht bij wie de schildklierfunctie na een half jaar behandeling met thyreostatica niet suppressibel was, en bij wie de medicamenteuze behandeling toch tot 2 jaar werd voortgezet. Deze langdurige behandeling had bij geen van hen een gunstige invloed op de suppressibiliteit. ALEXANDER e.a. (1967, 1969a, b, 1970) toonden aan dat wanneer de schildklierfunctie aan het einde van een behandeling met thyreostatica niet suppressibel is, bijna altijd een recidief optreedt,

Men kan de bovengenoemde groep van 8 patiënten vergelijken met 13 patiënten uit de groep van 22 patiënten van tabel XXII, bij wie de schildklierfunctie na een half jaar behandeling met thyreostatica ook niet suppressibel werd, en die vervolgens met 2 of 4 mC  $^{131}\text{J}$  behandeld werden. Na een jaar bleken 10 van hen euthyreoot te zijn. Het verschil in behandelingsresultaat tussen deze twee — weliswaar kleine — groepen van patiënten bleek significant te zijn (zie tabel XXVI). Bovenstaande vraag lijkt dus ontkennend beantwoord te kunnen worden.

Een alternatieve mogelijkheid zou zijn geweest de hierboven beschreven patiënten van tabel XX en XXII te opereren in plaats van met  $^{131}\text{J}$  te behandelen. Na strumectomie moet echter met een percentage postoperatieve complicaties van ongeveer 30% gerekend worden. Met name de frekwentie van hypothyreoidie blijkt hoog te zijn, en niet veel onder te doen voor de frekwentie van hypothyreoidie na behandeling met  $^{131}\text{J}$  in conventionele doses (BRONSKY e.a. 1968; HEDLEY e.a. 1970) (zie hoofdstuk I).

Het feit dat geen enkele van de door ons met  $^{131}\text{J}$  behandelde patiënten hypothyreoot werd gedurende een controle van ten minste 1 jaar

Tabel XXVI VERGELIJKING VAN HET BEHANDELINGSRESULTAAT VAN DE COMBINATIE VAN T3 EN THYREOSTATICA MET DEZE MEDICAMENTEN GECOMBINEERD MET LAGE DOSES  $^{131}\text{J}$ , BIJ 2 GROEPEN VAN LIJDERS AAN HYPERTHYREOIDIE BIJ WIE DE SCHILDKLIERFUNCTIE NA EEN HALF JAAR MEDICAMENTEUZE BEHANDELING NIET SUPPRESSIBEL WAS

	<i>Aantal patienten</i>	<i>Niet suppressibel na 1,5 jaar</i>
Behandeling met uitsluitend T3 en thyreostatica	8	8
Behandeling met T3 en thyreostatica in combinatie met $^{131}\text{J}$ ( $p < 0,001$ )	13	3*

\* Slechts respectievelijk 1/2, 1 en 1 jaar vervolgd (Patienten no 15, 18 en 19 van tabel XXII)

na de laatste dosis (deze periode van nacontrole is in acht genomen voor alle patiënten die bij de afsluiting van dit onderzoek, 1/9/70, als euthyreoot zijn gekenmerkt) is niet gemakkelijk te verklaren. Mogelijk is de selectie van de patiënten van belang geweest; bijna allen (43 van de 48) waren immers tevoren tevergeefs met thyreostatica behandeld. Misschien was ook het feit, dat bijna alle patiënten na toediening van  $^{131}\text{J}$  met een vrij hoge dosis methimazol werden behandeld, van invloed. Zoals in hoofdstuk I is vermeld heeft dit medicament mogelijk een beschermende werking tegen straling. Het is natuurlijk niet uitgesloten dat na een langere observatieduur dan een jaar alsnog patiënten hypothyreoot zullen worden. Zoals in hoofdstuk I reeds is vermeld, vonden PHILP e.a. (1968) dat 3 jaar na een enkele lage dosis  $^{131}\text{J}$  nog hypothyreoidie kan ontstaan. Deze auteurs gebruikten echter gemiddeld een dosis  $^{131}\text{J}$  die anderhalf maal zo hoog was als in ons onderzoek. De resultaten van SMITH en WILSON (1967), die in hoofdstuk I uitvoerig werden besproken, lijken er echter op te wijzen dat het te verwachten percentage hypothyreoidie gering is. De controle duurde in hun onderzoek immers 5 jaar, en slechts bij 8% van hun patiënten ontstond hypothyreoidie.

Men zou als bezwaar kunnen laten gelden dat na behandeling met lage doses  $^{131}\text{J}$  toch nog geruime tijd thyreostatica gebruikt moeten worden. Deze tijdelijke medicamenteuze behandeling gedurende een half tot eventueel 2 jaar lijkt voor de patiënten echter een aanvaardbare belasting indien de kans op een blijvende remissie na deze periode groot is. Ook het toedienen van een volgende dosis  $^{131}\text{J}$  indien dit nodig was, bleek door de patiënten niet als teleurstellend ervaren te worden. Geen enkele patiënt onttrok zich tijdens de behandelingsperiode aan controle.

Wat het remissie-percentage betreft komen onze resultaten na behandeling met één dosis  $^{131}\text{J}$  overeen met die van SMITH en WILSON (1967). Dertig procent van de patiënten van deze auteurs was een jaar na één dosis  $^{131}\text{J}$ , die gemiddeld iets hoger lag dan de door ons gebruikte, euthyreoot, terwijl 4% hypothyreoot werd (zie hoofdstuk I, tabel IV, blz. 46). Zoals reeds in hoofdstuk I vermeld, was het opmerkelijk dat geen van hun patiënten die na toediening van  $^{131}\text{J}$  met thyreostatica behandeld werden, hypothyreoot werd (SMITH en WILSON 1967b).

De resultaten van HAGEN e.a. (1967) waren wat het remissie-percentage na één dosis betreft beter dan de onze. Zevenenzeventig procent

van hun patiënten was een jaar na een enkele dosis  $^{131}\text{J}$  van gemiddeld 3,6 mC euthyreoot (zie hoofdstuk I, tabel IV). Ook de door deze auteurs gebruikte dosis was hoger dan de door ons toegediende, terwijl de gemiddelde schildkliergrootte van de door hen behandelde patiënten vrij gering was (gemiddeld 2,2 maal de normale grootte).

De resultaten van GOOIDEN en FRASER (1969) (zie hoofdstuk I, tabel IV) zijn niet goed met de onze en met die van bovengenoemde auteurs vergelijkbaar, omdat deze onderzoekers van hun patiënten alleen hen die geen of slechts een geringe schildkliervergroting hadden, met lage doses  $^{131}\text{J}$  behandelden.

De resultaten van PHILP e.a. (1968) waren beduidend slechter dan de onze. Zoals reeds vermeld dienden deze auteurs gemiddeld  $1\frac{1}{2}$  maal de dosis toe die door ons werd gebruikt. Zowel het percentage recidieven nadat euthyreoidie was ingetreden als het percentage van patiënten met hypothyreoidie was aanzienlijk (zie hoofdstuk I, tabel IV). Het door deze auteurs gevonden hoge recidief-percentage na behandeling met radioactief jodium lijkt in tegenspraak met de door bijna alle andere auteurs gemelde resultaten van behandeling met  $^{131}\text{J}$ . Mogelijk is het feit dat niet tevens met thyreostatica behandeld werd van belang voor de eveneens hoge frekwentie van hypothyreoidie.

Uit onze resultaten blijkt dat het percentage euthyreoidie een jaar na de eerste dosis  $^{131}\text{J}$  aanzienlijk is op te voeren door zonodig een tweede kleine dosis  $^{131}\text{J}$  toe te dienen. Hierdoor lijkt de frekwentie van hypothyreoidie niet toe te nemen. Deze waarneming komt overeen met de in hoofdstuk I vermelde ervaringen van verschillende auteurs, dat patiënten die meer dan een dosis  $^{131}\text{J}$  nodig hadden om euthyreoot te worden, minder vaak hypothyreoot werden dan patiënten die slechts één dosis hadden ontvangen. Een aantal patiënten met de ziekte van Graves (bij onze patiënten 21 van de 48) zijn dus zo gevoelig voor radioactief jodium dat een kleine dosis bij hen reeds voldoende is om de hyperthyreoidie tot verdwijnen te brengen. Vaker zijn dit patiënten met geringe dan met sterke schildkliervergroting. Waarschijnlijk zou, wanneer aan deze patiënten radioactief jodium in een conventionele dosis was toegediend, een aanzienlijk aantal van hen hypothyreoot geworden zijn.

Concluderend menen wij dat behandeling met lage dosis  $^{131}\text{J}$  volgens het door ons gebruikte schema bevredigende resultaten geeft bij pa-



tiënten met de ziekte van Graves, van wie verwacht kan worden dat zij niet zullen reageren op behandeling met thyreostatica alleen. Mede gezien de in de voorafgaande hoofdstukken vermelde resultaten menen wij dat deze behandelingswijze is aangewezen voor alle patiënten met zichtbaar vergrote schildklier bij wie geen duidelijke indicatie voor operatie aanwezig is, en voor patiënten zonder zichtbaar vergrote schildklier bij wie de schildklierfunctie na een half jaar behandeling met thyreostatica niet suppressibel blijkt.

Ook alle patiënten met een recidief hyperthyreoidie na behandeling met thyreostatica of subtotale strumectomie komen voor deze behandelingswijze in aanmerking.

In dit proefschrift worden de resultaten beschreven van een retrospectief onderzoek naar de waarde van behandeling met thyreostatica van patiënten met de ziekte van Graves. Ook werd een naonderzoek verricht naar de resultaten van chirurgische behandeling van de ziekte van Graves. Vervolgens werd de prognostische waarde van de trijodothyronine (T3)-suppressie-test voor de behandeling van deze ziekte onderzocht. Tenslotte worden de resultaten besproken van de behandeling van hyperthyreoidie ten gevolge van de ziekte van Graves met lage doses radioactief jodium volgens een tevoren vastgesteld schema.

In het *eerste hoofdstuk* wordt na een beknopte inleiding over de etiologie van de ziekte van Graves een literatuuroverzicht gegeven over de resultaten van de behandeling van hyperthyreoidie volgens de tot nu toe bekende methoden.

In het *tweede hoofdstuk* worden retrospectief de resultaten besproken van de behandeling van hyperthyreoidie met thyreostatica gedurende minimaal twee jaar bij een groep van 117 patiënten. Meer dan 60% van de op deze wijze behandelde patiënten bleek na beëindigen van de thyreostatische behandeling te recidiveren. Er bleek een significante negatieve correlatie te bestaan tussen de schildkliergrootte bij de aanvang van de behandeling en de remissiekans. Bij 61 (85%) van 71 patiënten bij wie de schildklier zichtbaar vergroot was ontstond een recidief; van 46 patiënten zonder zichtbaar vergrote schildklier recidiveerden er slechts 13 (28%).

Geconcludeerd wordt dat behandeling met enkel thyreostatica met het oog op een blijvende remissie slechts geïndiceerd is bij patiënten zonder zichtbaar vergrote schildklier. Bij ruim 70% van dergelijke patiënten kan een remissie verwacht worden.

In het *derde hoofdstuk* wordt een naonderzoek beschreven naar de resultaten van subtotale strumectomie bij een groep van 59 patiënten. De percentages postoperatieve complicaties bleken overeen te komen met

die uit de literatuur. Met name was het percentage myxoedeem na subtotale strumectomie aanmerkelijk: na minimaal 1 jaar controle 20%.

In het *vierde hoofdstuk* wordt een literatuuroverzicht gegeven over de waarde van de T3-suppressie-proef voor de diagnostiek en behandeling van de ziekte van Graves.

In het *vijfde hoofdstuk* wordt de prognostische waarde van de T3-suppressie-test beschreven naar aanleiding van een prospectief onderzoek bij 40 patienten met de ziekte van Graves. De schildklierfunctie werd, na behandeling met 40 mg methimazol (Strumazol<sup>R</sup>) en 75 µg T3 (Cytomel<sup>R</sup>) per dag, suppressibel geacht indien het onderzoek met <sup>131</sup>J tijdens T3 uitkomsten opleverde als bij gezonde personen die geen T3 gebruiken. Er bleek een significante negatieve correlatie te bestaan tussen de schildklier grootte bij de aanvang van de behandeling en het suppressibel worden van de schildklierfunctie na een half tot twee jaar behandelen met methimazol en T3. Bij 13 (68%) van 19 patiënten bij wie de schildklier bij de aanvang van de behandeling niet zichtbaar vergroot was, werd de schildklierfunctie tijdens behandeling suppressibel. Van 21 patiënten bij wie de schildklier bij aanvang van de behandeling zichtbaar vergroot was, werd slechts bij 1 (5%) de schildklierfunctie suppressibel. Deze percentages komen goed overeen met de percentages van remissies die bij het retrospectieve onderzoek, na 2 jaar behandeling met thyreostatica, werden gevonden bij patiënten met niet en wél zichtbaar vergrote schildklier (hoofdstuk II). Ook bij de individuele patiënten bleek de waarde van de suppressie-test groot, aangezien alle patiënten bij wie op grond van deze proef de behandeling met thyreostatica werd gestaakt, in remissie bleven (nacontrole 6-26 maanden).

Geconcludeerd wordt dat de resultaten van dit prospectieve onderzoek die van de retrospectieve analyse, besproken in hoofdstuk II, bevestigen. Behandeling met thyreostatica is aan te bevelen bij patiënten zonder zichtbaar vergrote schildklier. Wanneer de schildklierfunctie bij deze patiënten — naar de in dit onderzoek gehanteerde normen — na zes maanden behandeling niet suppressibel is geworden, dient een andere behandelingswijze overwogen te worden. Bij patiënten bij wie de schildklier zichtbaar is vergroot, is de kans op het ontstaan van suppressibiliteit gering. Zij kunnen dan ook beter direct op een andere wijze behandeld worden.

In het *zesde hoofdstuk* worden de resultaten van behandeling met de

combinatie van thyreostatica en radioactief jodium in lage doses beschreven. Behandeld werden vijf patiënten met een gerecidiveerde hyperthyreoidie na subtotale strumectomie, 16 patiënten met een recidief na thyreostatische behandeling en 22 patiënten bij wie de schildklierfunctie na een half tot twee jaar behandeling met methimazol en T3 niet suppressibel was. Slechts 5 patiënten werden primair op deze wijze behandeld. Na een eerste dosis van 2 mC  $^{131}\text{J}$  werden de meeste patiënten behandeld met 40 mg methimazol en 75  $\mu\text{g}$  T3 per dag. Een half jaar na de eerste dosis werd, voornamelijk op grond van de opneming van  $^{131}\text{J}$  tijdens T3, besloten tot stoppen van de medicamenteuze behandeling of toediening van een tweede dosis van 2 mC  $^{131}\text{J}$ . Op dezelfde wijze werd, wederom steeds na een half jaar, besloten tot een eventuele derde of vierde dosis  $^{131}\text{J}$ . Het bleek dat 21 (43%) van 48 aldus behandelde patiënten een half jaar na de eerste dosis van 2 mC  $^{131}\text{J}$  euthyreoot waren. Na één of twee doses was het totale remissie-percentage 70. Geen enkele patiënt werd hypothyreoot gedurende 1-2,5 jaar na de laatste dosis radioactief jodium.

Geconcludeerd wordt dat behandeling met radioactief jodium in aanzienlijk lagere doses dan de 'conventionele', tijdelijk gevolgd door behandeling met methimazol en T3 zeer goede resultaten oplevert bij alle patiënten met een gerecidiveerde hyperthyreoidie na behandeling met thyreostatica of subtotale strumectomie, en bij patiënten bij wie de schildklierfunctie na tenminste 6 maanden behandeling met thyreostatica niet suppressibel is. Bij alle patiënten met zichtbaar vergrote schildklier dient deze wijze van behandeling primair overwogen te worden.

## SUMMARY

In this thesis the results of treatment of Graves' disease with antithyroid drugs for a period of at least two years, and the results of subtotal thyroidectomy, are analyzed retrospectively (chapter II and III). Furthermore the triiodothyronine (T<sub>3</sub>) suppression test as a guide to prognosis of patients treated with antithyroid drugs was evaluated prospectively (chapter V). Finally the results of treatment of the hyperthyroidism of Graves' disease with the combination of low doses of radioiodine and antithyroid drugs in a group of drug-resistant patients and patients recurring after subtotal thyroidectomy are discussed and compared with the results of the retrospective analysis described in chapter II and III (chapter VI).

In the *first chapter* after a short introduction on the pathogenesis of Graves' disease, a survey of the literature on the treatment of Graves' disease with the three commonly used methods is given.

In the *second chapter* the results of treatment with antithyroid drugs for two years in a group of 117 patients are described. More than 60% of the drug treated patients relapsed. A significant negative correlation between the size of the thyroid gland before treatment and the incidence of remission was found. In 61 (85%) out of 71 patients in whom the thyroid gland before treatment was visibly enlarged a relapse occurred; out of 46 patients without visibly enlarged gland only 13 (28%) relapsed.

It is concluded that treatment with antithyroid drugs with the purpose of obtaining a lasting remission is only indicated in those patients in whom the thyroid gland is not visibly enlarged. In about 70% of these patients a permanent remission can be obtained.

In the *third chapter* the results of treatment with subtotal thyroidectomy in a group of 59 patients are described. The incidence of postoperative hypothyroidism was 20% after a minimal follow up of 12 months.

In the *fourth chapter* a survey of the literature on the T3 suppression test is given.

In the *fifth chapter* the prognostic value of the T3 suppression test was investigated in 40 patients with Graves' disease. Thyroid function after treatment with antithyroid drugs was judged suppressible if  $^{131}\text{I}$ -uptake during T3 was in the euthyroid range. A significant negative correlation between the size of the thyroid gland before treatment and suppressibility of thyroid function after treatment with methimazol (Strumazol<sup>R</sup>) 40 mg daily and T3 (Cytomel<sup>R</sup>) 75  $\mu\text{g}$  daily for a minimal period of 6 months, was found. In 16 out of 19 patients in whom the thyroid gland before treatment was not visibly enlarged, thyroid function became suppressible during treatment; in only one out of 21 patients in whom the thyroid gland before treatment was visibly enlarged, thyroid function became suppressible.

In the individual patients too, the criterium, used in this investigation to interpret the results of a suppression test, proved to be useful, as all patients, in whom drug treatment after demonstration of suppressibility was discontinued, remained in remission during a follow up of 6-26 months.

It is concluded that the results of this study are in accordance with the results of the retrospective analysis described in chapter II. Drug treatment is to be preferred in patients in whom the thyroid gland is not visibly enlarged. If after 6 months they do not respond satisfactorily according to the suppression test, another type of treatment should be considered. In patients in whom the thyroid gland is visibly enlarged, another form of treatment should be considered primarily, as suppressibility of thyroid function in these patients seldom occurs.

In the *sixth chapter* the results of treatment with the combination of low doses of  $^{131}\text{I}$  and antithyroid drugs are presented. This treatment was given to 21 patients with a relapse of hyperthyroidism after drug treatment or subtotal thyroidectomy and to 22 patients in whom thyroid function was not suppressible after drug treatment for a minimal period of 6 months. Only 5 patients were treated primarily with  $^{131}\text{I}$ .

After a first dose of 2 mCi  $^{131}\text{I}$  most patients were treated with 40 mg methimazole and 75  $\mu\text{g}$  T3 daily. Six months after the first dose drug treatment was discontinued in those patients in whom  $^{131}\text{I}$ -uptake during T3 was in the euthyroid range. In patients in whom  $^{131}\text{I}$ -uptake during

T3 was still in the hyperthyroid range, a second dose of 2 mC  $^{131}\text{I}$  was given. In these latter patients a decision about further therapy was made in the same way, six months after the second dose. Twenty one out of 48 patients were euthyroid six months after a single dose of 2 mC  $^{131}\text{I}$ . After one or two doses of 2 mC  $^{131}\text{I}$ , 31 patients were euthyroid. Hypothyroidism did not develop in any of the patients during a follow up of 12-30 months after the last dose of  $^{131}\text{I}$ .

It is concluded that treatment with radioiodine in lower than the conventional doses, followed for some time with antithyroid drugs, gives satisfactory results in patients who do not respond to drug treatment alone, and in patients recurring after subtotal thyroidectomy.

Dans cette thèse sont décrits les résultats d'une étude rétrospective concernant la valeur du traitement médical de la maladie de Graves au moyen de substances antithyroïdiennes, et les résultats d'une étude également rétrospective du traitement chirurgical de cette maladie. Ensuite l'auteur discute la valeur du test de suppression à la tri-iodothyronine (T3) en tant qu'élément de pronostic pour le traitement de cette affection. Cette thèse se termine par une discussion des résultats du traitement de l'hyperthyroïdie consécutive à la maladie de Graves par l'administration de faibles doses d'iode radioactif selon un schéma pré-établi.

Le *premier chapitre* débute par un résumé de l'étiologie de la maladie de Graves auquel fait suite une revue des données publiées dans la littérature médicale concernant les résultats du traitement de la maladie de Graves par les méthodes usuelles.

Dans le *deuxième chapitre*, l'auteur rapporte et discute, dans une étude rétrospective, les résultats du traitement de l'hyperthyroïdie par l'administration, pendant au moins deux ans, de substances antithyroïdiennes. Chez plus de 60% des patients traités de cette façon une récurrence survient après la fin du traitement. Il apparaît en outre qu'il existe une corrélation négative et significative entre le volume de la glande thyroïdienne avant le traitement et l'espoir d'obtenir une rémission. En conclusion, l'administration de substances antithyroïdiennes, à l'exclusion d'un autre traitement, dans le but d'obtenir une rémission durable, ne semble indiquée que lorsqu'il n'existe pas d'hypertrophie visible de la glande thyroïde; dans ces cas, on peut s'attendre à obtenir une rémission chez plus de 70% des patients.

Le *troisième chapitre* est consacré à une enquête rétrospective concernant les résultats du traitement de l'hyperthyroïdie par la strumectomie subtotale. Les pourcentages des complications postopératoires relevés dans cette enquête coïncident avec ceux cités dans la littérature médicale. En particulier, le pourcentage de myxoedème après strumec-



tomie subtotale était appréciable et s'élevait à 20% après une période de contrôle postopératoire d'au moins un an.

Le *quatrième chapitre* donne un aperçu des données publiées dans la littérature médicale concernant la valeur du test de suppression à la T3 pour le diagnostic et le traitement de la maladie de Graves.

Au *cinquième chapitre*, l'auteur décrit la valeur, au point de vue pronostic, du test de suppression à la T3 par une étude prospective chez 40 patients atteints de la maladie de Graves. On considère qu'après un traitement aux doses journalières de 40 mg de méthimazol (Strumazol<sup>R</sup>) et de 75 microg de tri-iodothyronine (Cytomel<sup>R</sup>) la fonction thyroïdienne peut être supprimée lorsque le test de captation à l'iode 131 pendant l'administration de T3 fournit des résultats semblables à ceux observés chez des personnes bien portantes qui ne reçoivent pas de T3. Une corrélation négative significative a été mise en évidence entre le volume glandulaire avant le traitement et le fait d'obtenir une suppression de la fonction thyroïdienne après six mois à deux ans de traitement par l'association de méthimazol et de tri-iodothyronine.

Chez 13 (68%) des 19 patients sans augmentation visible de la glande thyroïde au début du traitement, une suppression de la fonction thyroïdienne a été obtenue au cours du traitement. La suppression de la fonction thyroïdienne par ce même traitement n'a pu être obtenue que chez 1 seul (5%) des 21 patients chez qui le volume de la glande thyroïde était visiblement augmenté au début du traitement. Le pourcentage des patients chez qui une suppression de la fonction thyroïdienne peut être obtenue semble correspondre à celui des remissions constatées après deux ans de traitement aux antithyroïdiens lors de l'étude rétrospective. La valeur du test de suppression apparaît être également grande sur le plan individuel, puisqu'aucun des patients chez qui le traitement antithyroïdien a été arrêté en se basant sur les résultats de ce test, n'a présenté de rechute au cours d'une période de contrôle de 6 à 26 mois.

On peut conclure que les résultats de cette étude prospective confirment ceux de l'enquête rétrospective décrits au chapitre deux. Le traitement aux antithyroïdiens est recommandé chez les malades sans augmentation visible du volume de la glande; mais il faut envisager une autre méthode de traitement dans les cas où une suppression de la fonction thyroïdienne n'est pas obtenue après 6 mois d'administration de substances antithyroïdiennes. Lorsque le volume de la glande est visi-

blement augmenté, il n'existe qu'une faible chance d'obtenir une suppression de la fonction thyroïdienne et dès lors il est préférable d'envisager dès le début une autre thérapeutique.

L'auteur décrit au *chapitre six* les résultats du traitement de l'hyperthyroïdie par l'association de substances antithyroïdiennes et d'iode radioactif administré à faibles doses. Au total 48 malades ont été traités de cette façon se répartissant comme suit: 5 récidives d'hyperthyroïdie après strumectomie subtotale, 16 récidives après traitement aux substances antithyroïdiennes, 22 patients chez qui une suppression de la fonction thyroïdienne n'a pas pu être obtenue après 6 mois à 2 ans de traitement aux doses journalières de 40 mg de méthimazol et de 75 microg de tri-iodothyronine et cinq cas d'hyperthyroïdie qui ont reçu d'emblée cette association médicamenteuse.

Après l'administration d'une première dose de 2 mC d'iode 131, la majorité des malades ont été traités par l'association de méthimazol (40 mg/jour) et de tri-iodothyronine (75 microg/jour). Six mois après la première dose, en se basant principalement sur le résultat du test de captation de l'iode 131 pendant l'administration de T3, on décidait soit d'arrêter le traitement médicamenteux soit d'administrer une seconde dose de 2 mC d'iode radioactif. Six mois plus tard, un même examen était pratiqué et si nécessaire une troisième dose d'iode radioactif, et éventuellement une quatrième dose après un nouvel intervalle de six mois, était administrée.

Les résultats montrent que 21 malades, soit 43%, étaient devenus euthyroïdiens six mois après la première dose de 2 mC d'I<sup>131</sup>; après deux doses, le pourcentage global des rémissions s'élevait à 70%. Chez aucun patient, une hypothyroïdie n'a été observée au cours des 12 à 30 mois après la dernière dose d'iode radioactif.

En conclusion, l'administration d'iode radioactif à des doses nettement plus faibles que les doses 'conventionnelles', suivie temporairement d'un traitement par le méthimazol et la tri-iodothyronine, donne de très bons résultats chez tous les malades atteints d'une récidive d'hyperthyroïdie après traitement aux substances antithyroïdiennes ou après strumectomie subtotale, et dans les cas où une suppression de la fonction thyroïdienne ne peut être obtenue après au moins 6 mois de traitement antithyroïdien. Chez tous les malades hyperthyroïdiens avec une glande visiblement augmentée de volume, il y a lieu d'envisager d'emblée ce type de traitement.

- Adams, D. D.* (1965): Pathogenesis of the hyperthyroidism of Graves's disease. Brit. med. J. 1, 1015.
- Adams, D. D., K. Couchman en J. A. Kilpatrick* (1969): Lack of response to TSH injections in euthyroid patients with high LATS levels. J. clin. Endocr. 29, 1502.
- Adams, D. D. en T. H. Kennedy* (1965): Evidence of a normally functioning pituitary TSH secretion mechanism in a patient with a high blood level of long-acting thyroid stimulator. J. clin. Endocr. 25, 571.
- Adams, D. D., T. H. Kennedy, J. C. Choufoer en A. Querido* (1968): Endemic goiter in Western New Guinea. III. Thyroid-stimulating activity of serum from severely iodine-deficient people. J. clin. Endocr. 28, 685.
- Adams, D. D., T. H. Kennedy en H. D. Purves* (1969): Comparision of the thyroid-stimulating hormone content of serum from thyrotoxic and euthyroid people. J. clin. Endocr. 29, 900.
- Adams, D. D. en H. D. Purves* (1956): Abnormal responses in the assay of thyro-tropin. Proc. Univ. Otago M. School 34, 11.
- Akerman, M., R. Di Paola en M. Tubiana* (1967): Estimation of the absolute thyroid uptake of stable  $^{127}\text{I}$  using a simplified method and comparision of the results with two classic methods. J. clin. Endocr. 27, 1309.
- Alexander, W. D. en R. McG. Harden* (1967): Factors affecting thyroidal suppressibility by triiodothyronine during treatment of thyrotoxicosis with antithyroid drugs. In 'Thyrotoxicosis' (W. J. Irvine ed.), E. & S. Livingstone, Edinburgh and London, blz. 99.
- Alexander, W. D., R. McG. Harden, D. McLarty en J. Shimmins* (1969a): Thyroidal suppressibility after stopping long-term treatment of thyrotoxicosis with anti-thyroid drugs. Metab. 18, 58.
- Alexander, W. D., R. McG. Harden en J. Shimmins* (1969b): Studies of the thyroid iodide 'trap' in man. Rec. Progr. Horm. Res. 25, 423.
- Alexander, W. D., R. McG. Harden, J. Shimmins, D. McLarty en P. McGill* (1967): Treatment of thyrotoxicosis based on thyroidal suppressibility. Lancet II, 681.
- Alexander, W. D., D. G. McLarty, J. Robertson, J. Shimmins, B. E. W. Brownlie, R. McG. Harden en A. R. Patel* (1970): Prediction of the long-term results of antithyroid drug therapy for thyrotoxicosis. J. clin. Endocr. 30, 540.
- Al-Hindawi, A. Y. en G. M. Wilson* (1965): The effect of irradiation on the function and survival of rat thyroid cells. Clin. Sci. 28, 555.
- Anderson, J. R., K. G. Gray, D. G. Middleton en J. A. Young* (1964): Autoimmunity and thyrotoxicosis. Brit. med. J. 2, 1630.
- Aspenström, G.* (1953): Late results with propylthiouracil treatment of hyperthyroidism in a goiter region. Acta med. scand. 147, 63.

- Astwood, E. B.* (1944): Thiouracil treatment in hyperthyroidism. *J. clin. Endocr.* 4, 229.
- (1963): Management of thyroid disorders. *J. Amer. med. Ass.* 186, 585.
- Bakke, J. L.* (1961): Survey of new tests of thyroid function. *Northwest Med.* 60, 987.
- Balls, K. F., R. H. Chamberlain, E. Rose, R. O. Gorson* et *H. C. Blount* (1955): The treatment of thyrotoxicosis with radioiodine. *Radiology* 64, 858.
- Barker, S. B., M. J. Humphrey* et *M. H. Soley* (1951): The clinical determination of protein-bound iodine. *J. clin. Invest.* 30, 55.
- Beall, G. N.* et *D. H. Solomon* (1966): On the immunological nature of the long acting thyroid stimulator. *J. clin. Endocr.* 26, 1382.
- (1968): Thyroid-stimulating activity in the serum of rabbits immunized with thyroid microsomes. *J. clin. Endocr.* 28, 503.
- Beall, G. N., D. H. Solomon, D. Doniach, I. M. Roitt* et *D. J. El Kabir* (1969): Can LATS be detected by immunofluorescence? *J. clin. Endocr.* 29, 1114.
- Bears, O. H.* et *S. B. Sakulsky* (1968): Surgical thyroidectomy in the management of exophthalmic goiter. *Arch. Surg.* 96, 512.
- Beierwaltes, W. H.* et *P. C. Johnson* (1956): Hyperthyroidism treated with radioiodine. *Arch. intern. Med.* 97, 393.
- Beling, U.* et *J. Einhorn* (1961): Incidence of hypothyroidism and recurrences following  $I^{131}$  treatment of hyperthyroidism. *Acta Radiol.* 56, 275.
- Benhamou-Glynn, N., D. J. El Kabir, I. M. Roitt* et *D. Doniach* (1968): Studies on the antigen reacting with the thyroid-stimulating immunoglobulin (LATS) in thyrotoxicosis. *Immunology* 16, 187.
- Bennett, L. R.* (1968): Radioiodine treatment. In 'The UCLA Interdepartmental Conference: Hyperthyroidism'. *Ann. intern. Med.* 69, 1015.
- Benoit, F. L.* et *F. S. Greenspan* (1967): Corticoid therapy for pretibial myxedema. Observations on the long-acting thyroid stimulator. *Arch. intern. Med.* 66, 711.
- Bercy, A.* (1957): Calcul de la dose d'irradiation reçue aux ovaires lors d'un traitement ou d'un test par l'iode radio-actif  $I^{131}$ . *J. belg. Rad.* 40, 333.
- Billis, A., D. A. D. Montgomery* et *G. E. Clark* (1967): An investigation into the prevalence of symptoms of 'partial' hypoparathyroidism following thyroidectomy. *Ir. J. med. Sc.* 6th series 495, 105.
- Blum, A. S., F. S. Greenspan, J. R. Hargadine* et *J. M. Lowenstein* (1967): Simultaneous detection of thyroid stimulating hormone (TSH) and long acting thyroid stimulator (LATS). *Metab.* 16, 960.
- Bronsky, D., R. T. Kiamko* et *S. S. Waldstein* (1968): Posttherapeutic myxoedema. Relative occurrence after treatment of hyperthyroidism by radioactive iodine ( $^{131}I$ ) or subtotal thyroidectomy. *Arch. intern. Med.* 121, 113.
- Bruun, E.* (1945): Exophthalmic goiter developing after treatment with thyroid preparations. *Acta med. scand.* 122, 13.
- Burke, G.* (1967a): Dissociation between thyroid injury and formation of long-acting thyroid stimulator in thyrotoxicosis. *Ann. intern. Med.* 67, 349.
- (1967b): The triiodothyronine suppression test. *Amer. J. Med.* 42, 600.
- (1968): The long-acting thyroid stimulator of Graves' disease. *Amer. J. Med.* 45, 435.

- Burke, G., M. J. Levinson en I. H. Zitman (1967): Thyroid carcinoma ten years after sodium iodide I <sup>131</sup> treatment. J. Am. med. Ass. 199, 247.
- Buttfield, I. H., M. L. Black, M. J. Hoffman, E. K. Mason, M. L. Wellby, B. F. Good en B. S. Hetzel (1966): Studies of the control of thyroid function in endemic goiter in Eastern New Guinea. J. clin. Endocr. 26, 1201.
- Burrows, B. A., J. F. Ross, E. S. Dell, D. E. Graham en D. F. Hammack (1953): The thyroidal uptake of stable iodine compared with the serum concentration of protein-bound iodine in normal subjects and in patients with thyroid disease. J. clin. Endocr. 13, 1358.
- Carneiro, L., K. J. Dorrington en D. S. Munro (1966a): Recovery of the long-acting thyroid stimulator from serum of patients with thyrotoxicosis by concentration of immunoglobulin G. Clin. Sci. 31, 215.
- (1966b): Relation between long-acting thyroid stimulator and thyroid function in thyrotoxicosis. Lancet II, 878.
- Cassidy, C. E. (1964): Combination of radioiodine <sup>131</sup>I and antithyroid drugs in the treatment of hyperthyroidism. Minerva Nucleare 8, 102.
- (1965): Use of a thyroid suppression test as a guide to prognosis of hyperthyroidism treatment with antithyroid drugs. J. clin. Endocr. 25, 155.
- Cassidy, C. E. en E. B. Astwood (1959): Evaluation of radioactive iodine (I <sup>131</sup>) as a treatment for hyperthyroidism. New Engl. J. Med. 261, 53.
- Caswell, T., R. R. Robbins en G. P. Rosemond (1966): Definitive treatment of 536 cases of hyperthyroidism with I-131 or surgery. Ann. Surg. 164, 593.
- Chevalley, J., T. H. McGavack, S. Kenigsberg en S. Pearson (1953): A four-year study of the treatment of hyperthyroidism with methimazole. J. clin. Endocr. 14, 948.
- Chopra, D. P. en J. D. Simnett (1970): Stimulation of mitosis in amphibian kidney by organ specific antiserum. Nature 225, 657.
- Chopra, I. J., D. H. Solomon, D. E. Johnson, U. Chopra en D. A. Fisher (1970): Dissociation of serum TATS content and thyroid suppressibility during treatment of hyperthyroidism. J. clin. Endocr. 30, 524.
- Crile, G. en O. P. Schumacher (1965): Radioactive iodine treatment of Graves' disease. Results in 32 children under 16 years of age. Am. J. Dis. Child. 110, 501.
- Crooks, J., W. W. Buchanan, E. J. Wayne en E. Macdonald (1966). Effect of pretreatment with methylthiouracil on results of <sup>131</sup>I therapy. Brit. med. J. 1, 151.
- Crooks, J., W. R. Greig, A. G. Macgregor en J. A. R. McIntosh (1964): A quantitative method of measuring the effects of X irradiation on the growth and function of the rat thyroid gland. Brit. J. Radiol. 37, 380.
- Cushman, P. (1967): Recurrent hyperthyroidism after normal response to liothyronine. J. Amer. med. Ass. 199, 588.
- Davis, R. H., P. Fourman en J. W. G. Smith (1961): Prevalence of parathyroid insufficiency after thyroidectomy. Lancet II, 1432.
- DeGowin, E. L., R. E. Hodges, H. E. Hamilton en T. C. Evans (1959): Thyrotoxicosis treated with small repeated doses of radioiodine. Arch. int. Med. 104, 959.
- DeGroot, L. J. (1970): Current concepts in management of thyroid disease. Med. Clin. North Am. 54, 117.
- Demeester-Mirkine, N. en A. M. Ermans (1967): Euthyroid 'hot' nodules: A phy-

- siological approach. In 'Thyrotoxicosis' (W. J. Irvine ed.), E. & S. Livingstone, London and Edinburgh. blz. 88.
- Der Kinderen, P. J.* (1965): Onderzoekingen betreffende EPS. Proefschrift, Utrecht.
- Doniach, I.* (1953): The effect of radioactive iodine alone and in combination with methylthiouracil upon tumour production in the rat's thyroid gland. *Brit. J. Cancer* 7, 181.
- Domnitz, J., H. F. Hurd en J. W. Goldzieher* (1960): The evaluation of  $I^{131}$  therapy of Graves' disease. Reliability and prognostic value of chemical and radioactive iodine studies. *Arch. intern. Med.* 106, 194.
- Dunn, J. T. en E. M. Chapman* (1964): Rising incidence of hypothyroidism after radioactive-iodine therapy in thyrotoxicosis. *New Engl. J. Med.* 271, 1037.
- Dymling, J.-F. en D. V. Becker* (1967): Occurrence of hyperthyroidism in patients receiving thyroid hormone. *J. clin. Endocr.* 27, 1487.
- Eckert, H., M. Green, R. Kilpatrick en G. M. Wilson* (1961): Thyroid function after the treatment of thyrotoxicosis by partial thyroidectomy or  $I^{131}$  iodine. *Clin. Sci.* 20, 87.
- Editorial* (1967): A new look at radioiodine therapy of thyrotoxicosis. *New Engl. J. Med.* 277, 596.
- (1967): Treatment of hyperthyroidism. *J. Amer. med. Ass.* 200, 162.
- (1970): *L.A.T.S. Lancet*, II, 349.
- Einhorn, J. en N.-E. Säterborg* (1962): Antithyroid drugs in iodine  $I^{131}$  therapy of hyperthyroidism. *Acta Radiol.* 58, 161.
- Einhorn, J., A. Fagraeus en J. Jonsson* (1965): Thyroid antibodies after  $I^{131}$  I treatment for hyperthyroidism. *J. clin. Endocr.* 25, 1218.
- Einhorn, J., N. Einhorn, A. Fagraeus en J. Jonsson* (1967): Hypothyroidism and humoral antibodies after radioiodine treatment of hyperthyroidism. In 'Thyrotoxicosis' (W. J. Irvine ed.), E. & S. Livingstone, Edinburgh and London, blz. 123.
- Eversman, J. J., P. G. Skillern en D. A. Senhauser* (1966): Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease with exophthalmos without hyperthyroidism. *Cleveland Clin. Quart.* 33, 179.
- Field, E. J., E. A. Caspary, R. Hall en F. Clark* (1970): Circulating sensitised lymphocytes in Graves' disease. Observations on its pathogenesis. *Lancet* I, 1144.
- Forssberg, A.* (1950): On the possibility of protecting the living organism against roentgen rays by chemical means. *Acta radiol.* 33, 296.
- Fourman, P.* (1967): Parathyroid function after thyroidectomy. In 'Thyrotoxicosis' (W. J. Irvine ed.), E. & S. Livingstone, Edinburgh and London, blz. 192.
- Francke, C. en W. N. Robert* (1968): Behandeling van hyperthyreoidie met radioactief jodium. *Ned. T. Geneesk.* 112, 2181.
- Fridrich, R. en A. Walser* (1965): Zur fraktionierten Radiojodbehandlung der Thyreotoxikose. *Schweiz. med. Wschr.* 95, 413.
- Friis, T.* (1965): The triiodothyronine suppression test in hyperthyroid patients on antithyroid medication. In 'Current topics in thyroid research' (Cassano C. en M. Andreoli, eds.), Academic Press Inc., New York, blz. 719.
- Garry, R. en R. Hall* (1970): Stimulation of mitosis in rat thyroid by long-acting thyroid stimulator. *Lancet* I, 693.
- Gharib, H. en W. E. Mayberry* (1970): Diagnosis of Graves' ophthalmopathy

- without hyperthyroidism: long-acting thyroid stimulator (LATS) determination as laboratory adjunct. Mayo Clin. Proc. 45, 444.
- Gimlette, T. M. D.* (1967): Current tests of thyroid function and their correlation. In 'Modern trends in endocrinology' (H. Gardiner-Hill ed.), Butterworths, London, blz. 58.
- Goodwin, J. F., H. Steinberg en A. Wilson* (1954): Long-term therapy of thyrotoxicosis with thiouracil compounds. Brit. med. J. 1, 422.
- Goolden, A. W. G. en T. Russell Fraser* (1969): Treatment of thyrotoxicosis with low doses of radioactive iodine. Brit. med. J. 3, 442.
- Gould, E. A., E. Hirsch en I. Brecher* (1965): Complications arising in the course of thyroidectomy. Arch. Surg. 90, 81.
- Graves, R. J.* (1835): Clinical lectures. London Med. Surg. J. 7, 516.
- Green, M. en G. M. Wilson* (1964): Thyrotoxicosis treated by surgery or iodine: 131. With special reference to development of hypothyroidism. Brit. med. J. 1, 1005.
- Greer, M. A. en G. E. Smith* (1954): Method for increasing the accuracy of the radiiodine uptake as a test for thyroid function by the use of desiccated thyroid. J. clin. Endocr. 14, 1374.
- Greig, W. R.* (1965): Radiation, thyroid cells and  $^{131}\text{I}$  therapy - A hypothesis. J. clin. Endocr. 25, 1411.
- Greig, W. R., J. A. Boyle, W. W. Buchanan en S. Fulton* (1965): Clinical and radiobiological observations on latent effects of X-irradiation on the thyroid gland. J. clin. Endocr. 25, 1009.
- Greig, W. R., J. Crooks en A. G. MacGregor* (1966): Clinical and radiobiological consequences of therapeutic thyroid irradiation. Proc. Royal Soc. Med. 59, 590.
- Orient van der, A. J.* (1969): Hyperthyreoidie, radioactief jodium en daarna. Proefschrift, Groningen.
- Guinet, MM. P. en C. Descour* (1962): Etude critique du test de Werner. Rev. lyon. Med. 11, 501.
- Hagen, G. A.* (1968): Treatment of thyrotoxicosis with  $^{131}\text{I}$  and post-therapy hypothyroidism. Med. Clin. North Am. 52, 417.
- Hagen, G. A., R. P. Oulette en E. M. Chapman* (1967): Comparison of high and low dosage levels of  $^{131}\text{I}$  in the treatment of thyrotoxicosis. New Engl. J. Med. 277, 559.
- Hale White, W.* (1886): On the prognosis of secondary symptoms and conditions of exophthalmic goitre. Brit. med. J. 2, 151.
- Hales, I. B., J. Myhill, T. H. Oddie en M. Croydon* (1961): Quantitative observations with the triiodothyronine suppression test of thyroid function. J. clin. Endocr. 21, 189.
- Hales, I. B., J. Myhill, T. H. Oddie en F. F. Rundle* (1961): Thyroid suppressibility after therapy for thyrotoxicosis. J. clin. Endocr. 21, 569.
- Hales, I. B., J. Myhill, T. S. Reeve en F. F. Rundle* (1962): Non-toxic diffuse goitre. Factors influencing the effect of thyroid medication. Brit. med. J. 1, 977.
- Hales, I. B., J. Myhill, F. F. Rundle, I. R. Mackay en B. Perry* (1961): Relation of eye signs in Graves' disease to circulating antibodies to thyroglobulin. Lancet I, 468.

- Hales, I., J. Stiel, T. Reeve, T. Heap en J. Myhill* (1969): Prediction of the long-term results of antithyroid drug therapy for thyrotoxicosis. *J. clin. Endocr.* 29, 998.
- Hall, R., D. Doniach, K. Kirkham en D. El Kabir* (1970): Ophthalmic Graves' disease. Diagnosis and pathogenesis. *Lancet* I, 375.
- Hall, R., J. Ford en N. Manson* (1967): Ophthalmic Graves' disease. In 'Thyrotoxicosis' (W. J. Irvine ed.), E. & S. Livingstone, London and Edinburgh, blz. 210.
- Harden, R. McG., W. D. Alexander, D. A. Koutras, M. T. Harrison en E. Wayne* (1966): Quantitative studies of iodine metabolism after long-term treatment of thyrotoxicosis with antithyroid drugs. *J. clin. Endocr.* 26, 397.
- Hayles, A. B., E. Chaves-Carballo en W. M. McConahey* (1967): The treatment of hyperthyroidism (Graves' disease) in children. *Mayo Clin. Proc.* 42, 218.
- Hedley, A. J., C. J. Flemming, M. I. Chesters, W. Michie en J. Crooks* (1970): Surgical treatment of thyrotoxicosis. *Brit. med. J.* 1, 519.
- Hernberg, C. A. en B.-A. Lamberg* (1957): Results obtained in Finland with long-term treatment of thyrotoxicosis with thyrostatic drugs. *Acta endocr. (Kbh.)* 24, 263.
- Hershman, J. M.* (1966): The treatment of hyperthyroidism. *Ann. intern. Med.* 64, 1306.
- Hershman, J. M., J. R. Givens, C. E. Cassidy en E. B. Astwood* (1966): Long-term outcome of hyperthyroidism treated with antithyroid drugs. *J. clin. Endocr.* 26, 803.
- Hertz, S., A. Roberts en R. D. Evans* (1942): Application of radioactive iodine in therapy of Graves' disease. *J. clin. Invest.* 21, 624.
- Hetzel, B. S., E. K. Mason en H. K. Wang* (1968): Studies of serum long-acting thyroid stimulator (LATS) in relation to exophthalmos after therapy for thyrotoxicosis. *Austr. Ann. Med.* 17, 307.
- Hoffman, M. J. en B. S. Hetzel* (1966): The clinical significance of plasma thyroid-stimulating activity in hyperthyroidism. *Austr. Ann. Med.* 15, 204.
- Horst, W., H. Rösler, C. Schneider en A. Labhart* (1967): 306 Cases of toxic adenoma: Clinical aspects, findings in radioiodine diagnostics, radiochromatography and histology: Results of  $^{131}\text{I}$  and surgical treatment. *J. nucl. Med.* 8, 515.
- Iff, H. W., A. Burger, H. Studer en F. Wyss* (1967): Thyrotropin in rat and human serum after withdrawal of carbimazole. *Am. J. Phys.* 213, 250.
- Ingbar, S. H. en K. A. Woeber* (1968): The thyroid gland. In 'Textbook of endocrinology' (R. H. Williams ed.), W. B. Saunders, Philadelphia, London, Toronto, blz. 105.
- International Atomic Energy Agency, Consultants' meeting* (1960): Calibration and standardization of thyroid radioiodine uptake measurements. *Acta radiol.* 11, 233.
- Irvine, W. J.* (1967): Discussion van E. B. Astwood, Use of antithyroid drugs. In 'Thyrotoxicosis' (W. J. Irvine ed.), E. & S. Livingstone, Edinburgh and London, blz. 85.
- Irvine, W. J. en A. G. Stewart* (1967): Prognostic significance of thyroid antibodies. In 'Thyrotoxicosis' (W. J. Irvine ed.), E. & S. Livingstone, Edinburgh and London, blz. 111.



- Jackson, W. P. U.* (1949): Incidence of signs usually connected with thyrotoxicosis. With special reference to lid lag. *Brit. med. J.* 2, 847.
- Jaffiol, C., R. Pastorello, L. Baldet en J. Mirouze* (1969): Étude comparée de la courbe de captation thyroïdienne de l'iode radio-actif et de l'iode hormonal marqué, lors de l'épreuve de freinage a la triiodothyronine (test de Werner). A propos de 100 tests. *Rev. franc. Endocr. Clin.* 10, 31.
- Jones, K. H. en P. Fourman* (1963): Prevalence of parathyroid insufficiency after thyroidectomy. *Lancet* II, 121.
- Kinsella, R. A. en D. K. Back* (1968): Thyroid acropachy. *Med. Clin. North Am.* 52, 393.
- Kirkland, R. H.* (1954): Impaired organic binding of radioiodine by the thyroid following radioiodine treatment of hyperthyroidism. *J. clin. Endocr.* 14, 565.
- Klein, E.* (1963): Die fractionierte Radiojodtherapie der Hyperthyreose. (Erfahrungen an 350 Patienten). *Nucl. Med.* 3, 251.
- Kocher, A.* (1919): Morbus Basedowii. In 'Spezielle Pathologie und Therapie innere Krankheiten' (F. Kraus en T. Brugsch), Urban & Schwarzenberg, Berlin, Wien, Band I, blz. 751.
- Kogut, M. D., S. A. Kaplan, P. J. Collipe, T. Tiamsic en D. Boyle* (1965): Treatment of hyperthyroidism in children. *New Engl. J. Med.* 272, 217.
- Kriss, J. P.* (1968): Inactivation of long-acting thyroid stimulator (LATS) by anti-kappa and anti-lambda antisera. *J. clin. Endocr.* 28, 1440.
- Kriss, J. P., V. Pleshakow en J. R. Chien* (1964): Isolation and identification of the long-acting thyroid stimulator and its relation to hyperthyroidism and circumscribed pretibial myxedema. *J. clin. Endocr.* 24, 1005.
- Kriss, J. P., V. Pleshakow, A. L. Rosenblum, M. Holderness, G. Sharp en R. Utiger* (1967): Studies on the pathogenesis of the ophtalmopathy of Graves' disease. *J. clin. Endocr.* 27, 582.
- Larsson, L. E.* (1958): Radiation doses to the gonads of patients in swedish roentgen diagnostics. Studies on magnitude and variation of the gonad doses together with dose reducing measures. *Acta radiol. Suppl.* 157.
- Lemarchant-Beraud, T., A. Vannotti en B.-R. Scazziga* (1967): Plasma TSH levels in the different forms of thyrotoxicosis. In 'Thyrotoxicosis' (W. J. Irvine ed.), E. & S. Livingstone, Edinburgh and London, blz. 98.
- Liddle, G. W., R. M. Heyssel en J. M. McKenzie* (1965): Graves' disease without hyperthyroidism. *Am. J. Med.* 39, 845.
- Limperos, G. en W. A. Mosher* (1950): Protection of mice against X-radiations by thiourea. *Science* 112, 86.
- Lipman, L. M., D. E. Green, N. J. Snyder, J. C. Nelson en D. H. Solomon* (1967): Relationship of long-acting thyroid stimulator to the clinical features and course of Graves' disease. *Amer. J. Med.* 43, 486.
- Mahaux, J. E., J. Chamla-Soumenkoff, N. Nagel en S. Levin* (1968): Influencia de la triiodotironina sobre las estructuras linfoides cervicales, la actividad tiroidea y el exoftalmos en la enfermedad de Basedow. *Rev. ibér. Endocr.* 90, 591.
- Major, P. W. en D. S. Munro* (1962): Observations on the stimulation of thyroid function in mice by the injection of serum from normal subjects and from patients with thyroid disorders. *Clin. Sci.* 23, 463.

- McClintock, J. C.* (1969): An appraisal of the current methods of treatment of toxic goiter. *Surg.* 65, 700.
- McConahey, W. M.* en *C. A. Owen* (1956): Studies of the inhibitory effect of l-triiodothyronine on thyroidal I <sup>131</sup> uptake in euthyroid persons and patients with exophthalmic goiter. *J. clin. Endocr.* 16, 1480.
- McGirr, E. M., J. A. Thomson* en *I. P. C. Murray* (1964): Radioiodine therapy in thyrotoxicosis. A review of 908 cases. *Scot. med. J.* 9, 505.
- McKenzie, J. M.* (1958): The bioassay of thyrotropin in serum. *Endocr.* 63, 372.
- (1965): Review: Pathogenesis of Graves' disease: Role of the long-acting thyroid stimulator. *J. clin. Endocr.* 25, 424.
- (1966): Hyperthyroidism caused by thyroid adenomata. *J. clin. Endocr.* 26, 779.
- (1967a): Production and action of long-acting thyroid stimulator. In 'Thyrotoxicosis' (W. J. Irvine ed.), E. & S. Livingstone, Edinburgh and London, blz. 12.
- (1967b): The long-acting thyroid stimulator: its role in Graves' disease. *Rec. Prog. Horm. Res.* 23, 1.
- (1968a): Humoral factors in the pathogenesis of Graves' disease. *Phys. Rev.* 48, 252.
- (1968b): Experimental production of a thyroid-stimulating antithyroid antibody. *J. clin. Endocr.* 28, 596.
- McKenzie, J. M.* en *E. P. McCullagh* (1968): Observations against a causal relationship between the long-acting thyroid stimulator and opthalmopathy in Graves' disease. *J. clin. Endocr.* 28, 1177.
- McLarty, D. G., W. D. Alexander, R. McG. Harden* en *D. H. Clark* (1969a): Results of treatment of thyrotoxicosis following relapse after antithyroid drug therapy. *Brit. med. J.* 3, 203.
- (1969b): Results of treatment of thyrotoxicosis after postoperative relapse. *Brit. med. J.* 3, 200.
- McNeill, A. D.* en *J. A. Thomson* (1968): Long-term follow-up of surgically treated thyrotoxic patients. *Brit. med. J.* 3, 643.
- Means, J. H., L. J. DeGroot* en *J. B. Stanbury* (1963): 'The thyroid and its diseases', McGraw-Hill Book Company Inc., New York, Toronto, London.
- Miller, J. M., R. C. Horn* en *M. A. Block* (1964): The evolution of toxic nodular goiter. *Arch. intern. Med.* 113, 72.
- Mitchell, M. L., J. A. Sanchez-Martin, A. B. Harden* en *M. E. O'Rourke* (1961): Failure of thiourea to prevent hormone synthesis by the thyroid gland of man and animals treated with thyrotropin. *J. clin. Endocr.* 21, 157.
- Miyai, K., M. Fukuchi, Y. Kumahara* en *H. Abe* (1967): LATS production by lymphocyte culture in patients with Graves' disease. *J. clin. Endocr.* 27, 855.
- Nofal, M. M., W. H. Beierwaltes* en *M. E. Patno* (1966): Treatment of hyperthyroidism with sodium iodine I <sup>131</sup>. A 16 year experience. *J. Amer. med. Ass.* 197, 605.
- Noguchi, A., H. Kurihara* en *S. Sato* (1964): Clinical studies on the long-acting thyroid stimulator. *J. clin. Endocr.* 24, 160.
- Odell, W. D., J. F. Wilber* en *W. E. Paul* (1965): Radioimmunoassay of thyrotropin in human serum. *J. clin. Endocr.* 25, 1179.
- Osgood, E. E., I. E. Brownlee, M. W. Osgood, D. M. Ellis* en *W. Cohen* (1939):

- Total differential and absolute leukocyte counts and sedimentation rates. Determined for healthy persons nineteen years of age and over. Arch. intern. Med. 64, 105.
- Pequegnat, E. P., W. E. Mayberry, W. M. McConahey en E. P. Wyse* (1967): Large doses of radioiodine in Graves' disease: Effect on ophthalmopathy and long-acting thyroid stimulator. Mayo Clin. Proc. 42, 802.
- Perlmutter, M. en S. Slater* (1955): Use of thyroid hormone to differentiate between hyperthyroidism and euthyroidism. J. Amer. med. Ass. 158, 718.
- Philp, J. R., M. T. Harrison, E. F. Ridley en J. Crooks* (1968): Treatment of thyrotoxicosis with ionising radiation. Lancet II, 1307.
- Pimstone, B. L., R. Hoffenberg en E. Black* (1964): Parallel assays of thyrotropin, long-acting thyroid stimulator and exophthalmos-producing substance in endocrine exophthalmos and pretibial myxedema. J. clin. Endocr. 24, 976.
- Pinchera, A., P. Liberti, R. DeSantis, L. Grasso, E. Martino en L. Baschieri* (1967): Relationship between the long-acting thyroid stimulator and circulating thyroid antibodies in Graves' disease. J. clin. Endocr. 27, 1758.
- Pinchera, A., P. Liberti, E. Martino, G. F. Fenzi, L. Grasso, L. Rovis, L. Baschieri en G. Doria* (1969): Effect of antithyroid therapy on the long-acting thyroid stimulator and the antithyroglobulin antibodies. J. clin. Endocr. 29, 231.
- Pinchera, A., M. G. Pinchera en J. B. Stanbury* (1965): Thyrotropin and long-acting thyroid stimulator assays in thyroid disease. J. clin. Endocr. 25, 189.
- Pisarev, M. A., R. D. Utiger, J. P. Salvaneschi, N. Altschuler en L. J. DeGroot* (1970): Serum TSH and thyroxine in goitrous subjects in Argentina. J. clin. Endocr. 30, 680.
- Plested, W. G. en W. F. Pollock* (1967): Radioactive iodine, antithyroid drugs, and surgery in treatment of hyperthyroidism. Arch. Surg. 94, 517.
- Plummer, H. S.* (1913): The clinical and pathological relationship of simple and exophthalmic goiter. Am. J. med. Sci. 1461, 790.
- (1923): Results of administering iodine to patients having exophthalmic goiter. J. Amer. med. Ass. 80, 1955.
- (1928): The function of the thyroid gland containing adenomatous tissue. Trans. Ass. am. Phys. 43, 159.
- Pochin, E. E.* (1960): Leukaemia following radioiodine treatment of thyrotoxicosis. Brit. med. J. 2, 1545.
- Rall, J. E., M. H. Power en A. Albert* (1950): Distribution of radioiodine in erythrocytes and plasma of man. Proc. Soc. exp. biol. med. 74, 460.
- Reboul, J., J. M. Caille, M. Bellet en J. P. Tessier* (1969): Traitement des hyperthyroïdies basedowiennes par doses protractées d'iode radioactif. Sem. Hop. Paris 45, 1884.
- Reinwein, D., H. Miss, F. A. Horster, H. Berger, E. Klein en K. Oberdisse* (1968): Spätergebnisse der fraktionierten Radiojod-therapie. Controluntersuchungen bei Hyperthyreosen nach 2 bis 11 Jahren. Deut. med. Wschr. 50, 2416.
- Reveno, W. S. en H. Rosenbaum* (1964): Observations on the use of antithyroid drugs. Ann. intern. Med. 60, 982.
- Richards, J. B.* (1968): Use of antithyroid drugs. In 'The UCLA Interdepartmental Conference: Hyperthyroidism'. Ann. intern. Med. 69, 1015.
- Rose, N.* (1963): Investigation of post-thyroidectomy patients for hypoparathyroidism. Lancet II, 116.

- Rosenberg, L. L., M. K. Dimick en G. LaRoche (1962): Thyroid function in chickens and rats. Effect of iodine content of the diet and hypophysectomy on iodine metabolism in White Leghorn cockerels and Long-Evans rats. *Endocr.* 72, 749.
- Roy, A. D., J. Allan en R. McG. Harden (1967): A follow-up of thyrotoxic patients treated by partial thyroidectomy. *Lancet* II, 684.
- Rich, C. (1958): Thyroid function of euthyroid patients during and after treatment with triiodothyronine. *J. clin. Endocr.* 18, 1024.
- Rugh, R. (1953): Thiouracil modification of effect of radioiodine ( $I^{131}$ ) on the thyroid. *Radiol.* 61, 391.
- Rutten, A. P. M., P. J. H. Sikkenk en P. Peereboom (1970): Identificatie van de nervus recurrens tijdens schildklieroperaties. *Ned. T. Geneesk.* 114, 227.
- Saenger, E. L., G. E. Thoma en E. A. Tompkins (1968): Incidence of leukemia following treatment of hyperthyroidism. *J. Amer. med. Ass.* 205, 855.
- Savoie, J. C. (1961): Etude clinique et biologique de quarante-trois cas d'adénome toxique thyroïdien. *Rev. franc. Et. clin. biol.* 6, 263.
- Saxena, K. M., J. D. Crawford en N. B. Talbot (1964): Childhood thyrotoxicosis: A long-term perspective. *Brit. med. J.* 2, 1153.
- Second report of the United Nations Scientific Committee on the effects of the atomic radiation (1962): 17th sess., suppl. 16 (A 15216), New York, United Nations.
- Segal, R. L., S. Silver, S. B. Yohalem en S. Feitelberg (1961): Myxedema following radioactive iodine therapy of hyperthyroidism. *Amer. J. Med.* 31, 354.
- Selby, J. B. en J. T. McClellan (1968): Hyperthyroidism: Graves' and Plummer's disease. *Clin. Med.* 75, 21.
- Sellers, E. A., A. G. Awad en E. Schönbaum (1970). Long-acting thyroid stimulator in Graves' disease. *Lancet*, II, 335.
- Sheline, G. E. en E. R. Miller (1959): Radioiodine therapy of hyperthyroidism. *Arch. intern. Med.* 103, 924.
- Shillinglaw, J. en R. D. Utiger (1968): Failure of retro-orbital tissue to neutralize the biological activity of the long-acting thyroid stimulator. *J. clin. Endocr.* 28, 1069.
- Shizume, K., J. Ishii, K. Matsuda en S. Nagataki (1960): Increase of thyroidal  $I^{131}$  uptake following administration of triiodothyronine in some patients with hyperthyroidism. *J. clin. Endocr.* 20, 1416.
- Silver, S. (1962a): Treatment of hyperthyroidism with  $I^{131}$ . In 'Radioactive isotopes in medicine and biology', Lea & Febiger, Philadelphia, blz. 101.
- (1962b): The thyroid gland and  $I^{131}$ . In 'Radioactive isotopes in medicine and biology', Lea & Febiger, Philadelphia, blz. 15.
- (1967): Letter to the editor. *J. Amer. med. Ass.* 200, 330.
- Skillem, P. G., E. P. McCullach en M. Clamen (1962): Radioiodine in diagnosis and therapy of hyperthyroidism. *Arch. intern. Med.* 110, 888.
- Smith, B. R. (1970): The interaction of the long-acting thyroid stimulator (LATS) with thyroid tissue in vitro. *J. Endocr.* 46, 45.
- Smith, R. N. en G. M. Wilson (1967a): Clinical trial of different doses of  $^{131}I$  in treatment of thyrotoxicosis. *Brit. med. J.* 1, 129.
- (1967b): Treatment of thyrotoxicosis by  $^{131}I$  and antithyroid drugs. In 'Thyro-

- toxicosis' (W. J. Irvine ed.), E. & S. Livingstone, Edinburgh and London, blz. 135.
- Socolow, E. L. en S. H. Ingbar* (1967): Metabolism of  $^{99m}$  Per technetate by the thyroid gland of the rat. *Endocr.* 80, 337.
- Solomon, D. H.* (1967): Letter to the editor. *J. Amer. med. Ass.* 200, 330.
- Solomon, D. H. en G. N. Beall* (1968): Thyroid-stimulating activity in the serum of immunized rabbits. II. Nature of the thyroid-stimulating material. *J. clin. Endocr.* 28, 1496.
- Solomon, D. H., J. C. Beck, W. P. Vander Laan en E. B. Astwood* (1953): Prognosis of hyperthyroidism treated by antithyroid drugs. *J. Amer. med. Ass.* 152, 201.
- Spencer, R. P., C. R. Henkelmann en E. R. King* (1958): Thyroid parameters during triiodothyronine administration. *Metab.* 7, 119.
- Staffurth, J. S.* (1966): Thyroid cancer after  $^{131}$ I therapy for thyrotoxicosis. *Brit. J. Rad.* 39, 471.
- Stanbury, J. B. en L. J. DeGroot* (1967): Letter to the editor. *J. Amer. med. Ass.* 200, 331.
- Starr, P., H. L. Jaffe en L. Oettinger* (1964): Late results of  $I^{131}$  treatment of hyperthyroidism in seventy-three children and adolescents. *J. nucl. Med.* 5, 81.
- Stowers, J. M., W. Michie en S. C. Fraser* (1967): A critical evaluation of the trisodium-edetate test for hypoparathyroidism after thyroidectomy. *Lancet* I, 124.
- Studer, H. en M. A. Greer* (1968): Autonomic control mechanisms of the thyroid. In 'The regulation of thyroid function in iodine deficiency', Hans Huber, Bern and Stuttgart, blz. 29.
- Studer, H., F. Wyss en H. W. Iff* (1964): A  $T_{SH}$  reserve test for detection of mild secondary hypothyroidism. *J. clin. Endocr.* 24, 965.
- Studer, H., F. Wyss en M. P. König* (1969): Die Therapie des toxischen Adenoms. *Deut. med. Wschr.* 94, 441.
- Taunton, O. D. en J. A. Pittman* (1964): Hyperthyroidism following secondary hypothyroidism. *J. clin. Endocr.* 24, 934.
- Taurog, A., W. Tong en I. L. Chaikoff* (1958): Thyroid  $I^{131}$  metabolism in the absence of the pituitary: the untreated, hypophysectomized rat. *Endocr.* 62, 646.
- Taylor, G. W. en N. S. Painter* (1962): Size of the thyroid remnant in partial thyroidectomy for toxic goitre. *Lancet* I, 287.
- Thomas, I. D., T. H. Oddie en J. Nyhill* (1960): A diagnostic radioiodine uptake test in patients receiving antithyroid drugs. *J. clin. Endocr.* 20, 1601.
- Trotter, W. R.* (1961): Nonsurgical treatment of thyrotoxicosis. *Proc. roy. Soc. Med.* 54, 41.
- Tubiana, M. M., M. Akerman, L. Mamo, J. Lellouch, R. Pérez en G. Vallée* (1966): La fréquence des hypothyroïdies tardives après traitement par l'iode radioactif. L'influence des doses thérapeutiques. *Ann. d'Endocr.* 27, 415.
- Vander Laan, W. P.* (1957): Results of administration of desiccated thyroid to subjects in remission from hyperthyroidism after treatment with antithyroid drugs. *New Engl. J. Med.* 256, 511.
- Villela Pedras, J. A., E. Penna Franca en H. Penna Franca* (1963): Our experience

- with the suppression test in the diagnosis of thyroid dysfunctions (415 tests). *Nuclear Medizin.* 3, 263.
- Volpé, R., M.-L. Desbarats-Schonbaum, E. Schonbaum, V. V. Row en C. Ezrin* (1969): The effect of radioablation of the thyroid gland in Graves' disease with high levels of long-acting thyroid stimulator (LATS). *Amer. J. Med.* 46, 217.
- Wade, J. S. H.* (1965): Three major complications of thyroidectomy. *Brit. J. Surg.* 52, 727.
- Wade, J. S. H., P. Fourman en L. Deane* (1965): Recovery of parathyroid function in patients with 'transient' hypoparathyroidism after thyroidectomy. *Brit. J. Surg.* 52, 493.
- Wade, J. S. H., P. Goodall, L. Deane, T. M. Dauncey en P. Fourman* (1965): The course of partial parathyroid insufficiency after thyroidectomy. *Brit. J. Surg.* 52, 497.
- Wahlberg, J.* (1938): Studien über die Schilddrüsenerkrankheiten in Finnland. *Acta med. scand.* 94, suppl.
- Wayne, E. J.* (1954): The diagnosis of thyrotoxicosis. *Brit. med. J.* 1, 411.
- Wayne, E. J., D. A. Koutras en W. D. Alexander* (1964): 'Clinical aspects of iodine metabolism', Blackwell, Oxford.
- Werner, S. C.* (1955): Euthyroid patients with early eye signs of Graves' disease. Their responses to l-triiodothyronine and thyrotropin. *Am. J. Med.* 18, 608.
- (1956): Response to triiodothyronine as index of persistence of disease in the thyroid remnant of patients in remission from hyperthyroidism. *J. clin. Invest.* 35, 57.
- Werner, S. C., C. R. Feind en M. Aida* (1967): Graves's disease and total thyroidectomy. Progression of severe eye changes and decrease in serum long acting thyroid stimulator after operation. *New Eng. J. Med.* 276, 132.
- Werner, S. C., H. Hamilton en M. Nemeth* (1952): Graves' disease: hyperthyroidism or hyperpituitarism? *J. clin. Endocr.* 12, 1561.
- Werner, S. C., E. H. Quimby en C. Schmidt* (1949): The use of tracer doses of radioactive iodine,  $I^{131}$ , in the study of normal and disordered thyroid function in man. *J. clin. Endocr.* 9, 342.
- Werner, S. C. en M. Spooner* (1955): A new and simple test for hyperthyroidism employing l-triiodothyronine and the twenty-four-hour  $^{131}I$  uptake method. *Bull. New York Acad. Med.* 31, 137.
- Weijer, D. L.* (1964): Beta radiation from radioactive iodine ( $I^{131}$ ) — measurement from one hundred human ovaries. *J. can. Ass. Rad.* 15, 153.
- Willcox, P. H.* (1962): Twelve years' experience of antithyroid treatment. *Postgrad. med. J.* 38, 275.
- Wilhams, R. H.* (1968): 'Textbook of endocrinology', W. B. Saunders, Philadelphia, London, Toronto.
- Wils, J. A. en P. W. C. Kloppenborg* (1969): De kans op remissie van de ziekte van Graves (Basedow) na behandeling met thiouracil-derivaten. *Ned. T. Geneesk.* 113, 1637.
- (1970a): De toxische schildkliernodus. *Ned. T. Geneesk.* 114, 880.
- (1970b): Suppressibility of thyroid function during treatment with antithyroid drugs in Graves' disease. *J. clin. Endocr.* 30, 406.

- (1970c): Recurrence of hyperthyroidism shortly after return of normal suppressibility by triiodothyronine. *Brit. med. J.* 3, 327.
- (1970d): Evaluation of the triiodothyronine suppression test in the treatment of Graves' disease. *Eur. J. clin. Invest.* 1, 90.
- Wilson, G. M.* (1967a): Discussion van R. N. Smith en G. M. Wilson, Treatment of thyrotoxicosis. In 'Thyrotoxicosis' (W. J. Irvine ed.), E. & S. Livingstone, Edinburgh and London, blz. 143.
- (1967b): Discussion van R. N. Smith en G. M. Wilson, Treatment of thyrotoxicosis. In 'Thyrotoxicosis' (W. J. Irvine ed.), E. & S. Livingstone, Edinburgh and London, blz. 145.
- Wyse, E. P., W. M. McConahey, L. B. Woolner, D. A. Scholz en T. P. Kearns* (1968): Ophthalmopathy without hyperthyroidism in patients with histologic Hashimoto's thyroiditis. *J. clin. Endocr.* 28, 1623.
- Ziemke, A., L. Weisbecker, H. Uthgenannt, K. Schemmel, W. Müller, H. Heesen en W. Eickenbusch* (1968): Der long-acting thyroid stimulator (LATS) bei unbehandelten und  $^{131}\text{J}$ -therapierten Hyperthyreosen, nach totaler Thyroidektomie, sowie seine Beziehung zu den Schilddrüsenantikörpern. *Klin. Wschr.* 46, 1025.





# STELLINGEN

## 1

Bij het merendeel van de patiënten met hyperthyreoidie door de ziekte van Graves verdient behandeling met de combinatie van lage doses  $^{131}\text{J}$  en thyreostatica de voorkeur.

Dit proefschrift.

## 2

De bepaling van het verschil tussen de totale activiteit van  $^{131}\text{J}$  in plasma 48 uur na toediening van een speurdosis en de totale activiteit van  $^{131}\text{J}$  in plasma 24 uur na toediening hiervan, is een goede methode om patiënten met hyperthyreoidie te onderscheiden van gezonde personen.

Dit proefschrift.

## 3

Bij patiënten met hyperthyreoidie door de ziekte van Graves bestaat een negatieve correlatie tussen de schildklier grootte vóór, en de kans op remissie ná de behandeling met thyreostatica.

Dit proefschrift.

## 4

Bij patiënten met hyperthyreoidie ten gevolge van een toxische schildkliernodus is het  $\text{PBI}$ -gehalte dikwijls niet verhoogd.

Wils, J. A., Kloppenborg, P. W. C., Ned. T. Geneesk. 114, 880, 1970.

## 5

Joderen van de huid heeft geen invloed op het gehalte van het  $\text{PBI}$  in plasma.

Ter illustrering van deze stelling, werd bij 21 patiënten het  $\text{PBI}$  bepaald in bloed dat tegelijkertijd uit de rechter vena cubiti na desinfectie met ether (I), en uit de linker vena cubiti na desinfectie met jodiumtinctuur (II) werd afgenomen. De hieronderstaande tabel laat de uitkomsten van deze  $\text{PBI}$ -bepalingen zien. De waarden van het  $\text{PBI}$  zijn opgegeven in  $\mu\text{mol/l}$ , de normale waarden bedragen 0,25-0,60  $\mu\text{mol/l}$ .

I	II	Vershil
0,96 *	0,98	0,02
0,66	0,66	0,00
0,31	0,27	- - 0,04
0,57	0,54	— 0,03
0,35	0,37	0,02
0,42	0,40	— 0,02
0,42	0,42	0,00
1,08 **	0,98	— 0,10
0,11 ***	0,13	0,02
0,37	0,54	0,17
0,31	0,33	0,02
0,33	0,41	0,08
0,46	0,43	-- 0,03
0,98 *	0,95	— 0,03
0,62 *	0,65	0,03
0,34	0,31	— 0,03
0,13 **	** 0,16	0,03
0,31	0,35	0,04
0,26	0,30	0,04
0,42	0,35	— 0,07
0,32	0,33	0,01
* = Hyperthyreoidie		gem. = 0,006
** = Storende jodiumverbinding in bloed		SD = 0,055
*** = Tijdens trijodothyronine-gebruik		( $t_{20}$ = 0,51; P = 0,6)
**** = Hypothyreoidie		

Wils, J. A., Ned. T. Geneesk. 114, 212, 1970.

## 6

Bij patiënten met een gerecidiveerde hyperthyreoidie na subtotale strumectomie is het verrichten van een heroperatie een kunstfout.

Hedley, A. J., Flemming, C. J., Chesters, M. I., Michie, W., Crooks, J., Brit. Med. J. 1, 519, 1970.

## 7

Bij de chirurgische behandeling van progressieve maligne exoftalmus

en chronische stationaire exoftalmus verdient transantrale orbitale decompressie in de sinus ethmoidalis en maxillaris de voorkeur.

Ogura, J H , Med Clin of North Am 52, 399, 1968

## 8

De recente uitspraak van de redactie van de British Medical Journal dat 'the time has come to abandon the long-term use of anticoagulants after myocardial infarction' moet, gezien de blijvende controverse aangaande deze belangrijke materie, slechts gezien worden als een bijdrage tot blijvende discussie.

Leading Article, Brit Med J 1, 514, 1970

Loeliger, E A , Ned T Geneesk 114, 810, 1970

## 9

Atherosklerotische vaatvernauwingen bij hyperlipoproteïnemie zijn niet altijd irreversibel. Verlaging van de serumlipiden kan met name bij type III hyperlipoproteïnemie leiden tot objectieve verbetering van de perifere vaatdoorbloeding.

Zelis, R , Mason, D T , Braunwald, E , Levy, R I , J clin Invest , 49, 1007, 1970

## 10

Gecombineerde chemotherapie leidt bij patiënten met de ziekte van Hodgkin, stadium III en IV, in een groter aantal gevallen tot een remissie, dan behandeling met een enkel cytostaticum.

Nicholson, W M , Beard, M E J , Crowter, D , Stansfeld, A G , Vartan, C P , Malpas, J S , Hamilton Fairley, G , Bodley Scott, R , Brit med J 3, 7, 1970

## 11

Ter behandeling van recidiverende hemarthros bij patiënten met hemophilie, dient reeds op een vroeg tijdstip synoviëctomie overwogen te worden. Het aantal bloedingen, zowel in het behandelde gewricht als in andere gewrichten en extra-articulair, neemt hierdoor waarschijnlijk af.

Storti, E , Traldi, A , Tosatti, E , Davoli, P G , Acta haemat 41, 193, 1969

Uitbreiding van de wettelijke beveiligingsregels die gelden voor spécialité's, tot de groep van de in het groot bereide nummertabletten, locopreparaten en pseudo-spécialité's, is in het belang van de volksgezondheid dringend gewenst.

Ariëns, E. J., Ned. T. Geneesk. 113, 1774, 1969.

Ariëns, E. J., Ned. T. Geneesk. 114, 123, 1970.

Algemene herstructurering van de inwendige geneeskunde tot een aantal inwendige specialismen zal leiden tot veel onnodig, voor de deelspecialist frustrerend en voor het volksbudget in hoge mate belastend, onderzoek.

